

**Государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Курский государственный медицинский университет
Федерального агентства по здравоохранению
и социальному развитию»**



С.А. Литвинов

УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ

Курск 2010

УДК: 615. 21 (075)
ББК: 52.81я
Л 64

Печатается по решению
редакционно-издательского
совета ГОУ ВПО КГМУ
Росздрава

Литвинов Сергей Алексеевич. Нейрофармакология: Учеб. пособие для студентов факультета клинической психологии/ С.А. Литвинов - Курск, ГОУ ВПО КГМУ, 2010. – 168с.

Рецензенты:

заведующий кафедрой фармакологии Воронежской государственной медицинской академии имени Н.Н. Бурденко, доктор медицинских наук, профессор **К.М. Резников**
заведующий кафедрой психиатрии Курского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук, профессор, **Д.В. Плотников**

В учебном пособии приведены сведения о действии и применении основных нейротропных и психотропных лекарственных средств, изучение которых необходимо для освоения дальнейших учебных дисциплин по специальности «клиническая психология».

Материалы пособия содержат 34 рисунка и 22 таблицы, а также список литературы необходимой как для изучения и подготовки к практическим занятиям, так и выполнения самостоятельной работы.

В Приложениях приводятся тестовые задания (приложение 1), а также словарь важнейших фармакологических и клинических терминов (приложение 2).

Пособие рассчитано на студентов факультета клинической психологии, а также может быть полезным студентам других факультетов, изучающих фармакологию.

ISBN:

ББК: 52.81 я7

© С. А. Литвинов, 2010
© ГОУ ВПО КГМУ

СОДЕРЖАНИЕ

	Стр
Предисловие	4
Основные сокращения	6
Глава 1. Общие вопросы нейрофармакологии. Аспекты синаптической и рецепторной теорий в действии нейротропных лекарственных веществ. Классификация нейротропных и психотропных лекарственных средств	7
Глава 2. Лекарственные средства, действующие на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы	15
2.1. М – холиномиметики	19
2.2. Антихолинэстеразные средства	21
2.3. М – холиноблокаторы	25
2.4. Н – холиномиметики	29
2.5. Н – холиноблокаторы (ганглиоблокаторы и миорелаксанты)	31
Глава 3. Лекарственные средства, действующие на симпатический отдел вегетативной нервной системы.	
3.1. Адреномиметики	34
3.2. Адреноблокаторы	43
3.3. Симпатолитики	46
Глава 4. Локализация и функция нейромедиаторных систем в ЦНС	47
4.1. Норадреналинергическая система	48
4.2. Дофаминергическая система	49
4.3. Серотонинергическая система	50
4.4. Холинергическая система	52
4.5. Нейромедиаторные аминокислоты	52
4.6. Гистаминергическая система	54
4.7. Пуринергическая система	54
4.8. Нейропептиды	55
Глава 5. Виды и причины нарушений сна. Снотворные и противосудорожные средства. Средства для наркоза.	
5.1. Средства, применяемые при нарушениях сна	56
5.2. Противосудорожные средства	64
5.3. Противопаркинсонические средства	70
5.4. Средства для наркоза	74
Глава 6. Препараты наркотического действия	80
6.1. Наркотические анальгетики	80
6.2. Спирт этиловый	91
6.3. Галлюциногены (<i>психодиспептики</i>)	100
Глава 7. Психотропные средства в терапии неврозов и психозов.	
7.1. Нейролептики	101
7.2. Транквилизаторы	105
7.3. Седативные средства	112
Глава 8. Психотропные средства, стимулирующие ЦНС.	
8.1. Психостимуляторы	115
8.2. Ноотропные препараты	121
8.3. Аналептики	125
8.4. Адаптогены	127
8.5. Антидепрессанты	129
Приложение 1. Тестовые задания	135
Приложение 2. Терминологический словарь	160
Список литературы	168

ПРЕДИСЛОВИЕ

Психология – одна из древнейших областей человеческого познания, в переводе с греческого означает учение о душе. Круг явлений, которые изучает психология – ощущения, восприятия, мысли, чувства, желания, все то, что составляет внутренний мир человека, его «психическое содержание». Основой функционирования психики являются физиологические процессы, а фундаментом и носителем физиологических процессов – мозг. Поэтому, чтобы понять природу и механизмы любого психического явления и в формировании, и в протекании, и в нарушении необходимы знания всей совокупности научных дисциплин, посвященных изучению структуры и функций нервной системы в норме и патологии.

Нейрофармакология в системе подготовки клинических психологов является важным составляющим разделом фармакологии, осуществляющей взаимосвязь причинно-следственных факторов в развитии заболеваний с их адекватной фармакотерапией.

Ценность имеющихся фармакологических веществ для изучения деятельности мозга заключается в том, что благодаря им появились широкие возможности управлять многими биохимическими и физиологическими процессами в ЦНС, анализировать механизмы, лежащие в основе этих процессов. Например, с помощью некоторых вегетотропных веществ удалось раскрыть тонкие механизмы синаптической передачи. Многие сложные функции ЦНС стали доступны для изучения благодаря психотропным средствам, благодаря которым удалось создать экспериментальные модели психозов.

Нейрофармакология, позволяет глубже понять основы функционирования периферической и центральной нервной системы в норме и при патологии психической деятельности.

Основной целью преподавания нейрофармакологии является содействие студенту в освоении знаний по оптимальному использованию нейротропных и психотропных лекарственных средств с целью обеспечения качественной, эффективной и безопасной фармакотерапии.

Достижение цели самоподготовки по освоению дисциплины «нейрофармакология» позволяет решить основные задачи:

- формирование основополагающих знаний о частных и общих закономерностей в действии основных групп нейротропных и психотропных лекарственных средств на различные отделы и структуры центральной нервной системы;
- формирования основополагающих знаний о применении в практике классических и современных нейротропных и психотропных средств;
- выявления главных направлений и тенденций развития фармакотерапии основных неврологических и психических расстройств (инсомнии, неврозы, фобии, психозы, депрессии, наркомании и др.), а также некоторых психосоматических заболеваний (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, импотенция и др.).

В процессе самоподготовки дисциплины «нейрофармакология» студент должен знать и уметь:

1. основные медиаторы вегетативной и центральной нервной системы и их роль в реализации фармакологических эффектов вегетотропных и психотропных лекарственных средств;

2. классификацию лекарственных средств, объединенных по их действию на различные отделы ЦНС и по направленному применению при различных нарушениях функционирования ЦНС;

3. общую характеристику наиболее типичных эффектов и основное применение различных психотропных средств, с учетом психологических и психосоматических особенностей организма;

4. принципы лечения основных патологических состояний ЦНС (бессонница, неврозы, фобии, психозы, депрессии, наркомании и др.);

5. уметь анализировать действие лекарственных психотропных средств по совокупности их фармакологических эффектов, механизмов и локализации действия;

6. уметь формулировать мероприятия и оценивать возможности использования психотропных лекарственных средств в фармакотерапии основных неврологических и психических расстройств (инсомнии, неврозы, фобии, психозы, депрессии, наркомании и др.), а также некоторых психосоматических заболеваний (гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, импотенция и др.) на основании представлений об их свойствах.

Среди учебной литературы для студентов-психологов, отсутствуют доступные учебники по нейрофармакологии.

Настоящее учебное пособие предназначено для самоподготовки к занятиям, а также служит руководством для работы непосредственно на самом занятии.

В первой главе пособия даются основные понятия, которые используются в нейрофармакологии. Рассматривается строение химического синапса, особенности синаптической передачи, механизмы высвобождения нейромедиаторов, их влияние на возбудимость нейронов, рецепторное взаимодействие, а также представлена общая классификация нейротропных средств по локализации их действия.

Вторая и третья главы посвящены фармакологии периферических синапсов вегетативной нервной системы организма человека.

Последующие главы (4-8) посвящены фармакологическим средствам, изменяющим активность ЦНС. Дается классификация основных нейрофармакологических и психотропных веществ, оказывающих влияние на центральную нервную систему, рассматриваются нейрхимические механизмы действия, особенности и спектр практического применения.

Пособие составлено в соответствии с действующими учебными планами по подготовке клинических психологов и может быть полезным не только для студентов-психологов, но и для студентов других факультетов медицинских вузов, изучающие вопросы нейрофармакологии.

ОСНОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

АД	– артериальное давление
АЛТ	– аланиновая трансаминаза
АСТ	– аспарагиновая трансаминаза
АХ	– ацетилхолин
АХЭ	– ацетилхолинэстераза
В/в	– внутривенно
В/м	– внутримышечно
ВОЗ	– Всемирная Организация Здравоохранения
Г/Х	– гидрохлорид
ГАМК	– γ -аминомаслянная кислота
ГТФ	– гуанозинтрифосфат
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
КОМТ	– катехол-о-метилтрансфераза
ЛС	– лекарственные средства
МАО	– моноаминооксидаза
НА	– норадреналин
NMDA	– N-метил-D-аспартат
НПВС	– нестероидные противовоспалительные средства
П/к	– подкожно
ФДЭ	– фосфодиэстераза
ФОС	– фосфорорганические соединения
цАМФ	– циклический аденозинмонофосфат
цГТФ	– циклический гуанозинтрифосфат
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЦНС	– центральная нервная система

Глава 1. Общие вопросы нейрофармакологии. Аспекты синаптической и рецепторной теорий в действии нейротропных лекарственных веществ. Классификация нейротропных и психотропных лекарственных средств

ФАРМАКОЛОГИЯ – наука о взаимодействии химических (лекарственных) веществ с биосистемами макроорганизма

НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЯ – раздел фармакологии, изучающий влияние лекарственных средств на периферическую и центральную нервную систему.

Одним из основателей отечественной нейрофармакологии по праву можно считать Сеченова И.М. В классическом труде «Рефлексы головного мозга» (1866) он обосновал рефлекторную природу сознательной и бессознательной деятельности, показал, что в основе психических явлений лежат физиологические процессы, которые могут быть изучены объективными методами. Открыл явления центрального торможения.

Другой известный физиолог, академик И.П. Павлов и его ученики впервые начали изучать влияние фармакологических средств (кофеина и бромидов) на показатели высшей нервной деятельности.

Значительный вклад в дальнейшее развитие нейро- и психофармакологии внесли отечественные ученые фармакологи (С.В. Аничков, В.В. Закусов, М.Д. Машковский, Авруцкий Г.Я., А.В. Вальдман и др.).

Основные труды С.В. Аничкова и его школы посвящены фармакологии медиаторных средств и исследованию влияния фармакологических средств на синаптическую передачу возбуждения в ЦНС: «Фармакология холинорецепторов каротидного клубочка» (1962), «Нейрогенные дистрофии и их фармакотерапия» (1969), «Избирательное действие медиаторных средств» (1974), «Нейрофармакология» (1982) и др. Он способствовал созданию и внедрению в практику бензогексония, этимизола, дибазола и др. В 1951 году за создание курареподобного препарата парамиона и ганглиоблокирующего – гексония, ученый был удостоен Государственной премии.

Продолжателем научных традиций был известный фармаколог, профессор Закусов В.В. Его основные известные труды: «Экспериментальные данные по фармакологии ЦНС» (1947), «Фармакология нервной системы» (1953), «Фармакология центральных синапсов» (1973) и др. В лаборатории Закусова В.В. был создан и изучен первый отечественный транквилизатор феназепам. Первый отечественный психостимулятор сиднокарб создан в лаборатории М.Д. Машковского.

Выделяют два раздела фармакологии – фармакокинетика и фармакодинамика.

1. Фармакокинетика. Основными фармакокинетическими процессами для лекарственных средств являются (рис.1):

1. высвобождение из лекарственной формы
2. всасывание (адсорбция)

3. распределение
4. биотрансформация (метаболизм)
5. выведение (экскреция) лекарственных средств из организма.

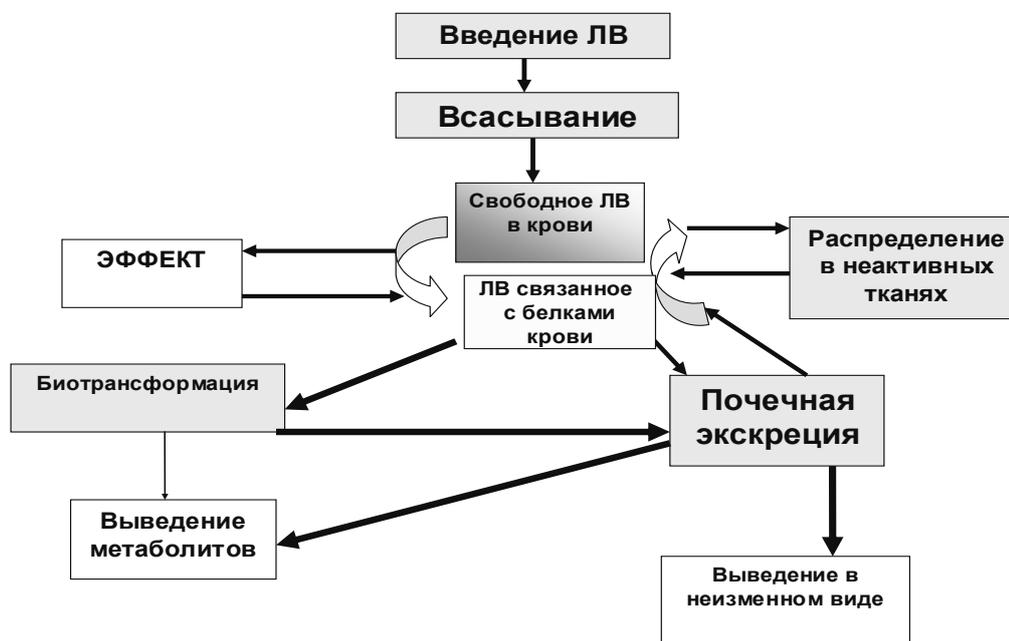


Рис. 1. Общая схема фармакокинетических процессов

2. Фармакодинамика. Раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов лекарственных средств и механизмы их действия. Основная задача фармакодинамики – выяснить, где и каким образом действуют ЛС и какие эффекты при этом возникают.

Механизмы действия лекарственных средств

Все лекарственные вещества оказывают лечебное действие путем торможения или возбуждения клеточных процессов, что приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей и систем организма.

Во всех случаях речь идет о биологических субстратах - «мишенях», с которыми и взаимодействуют лекарственные вещества. В качестве «мишеней» для лекарственных веществ могут быть **рецепторы, ионные каналы, ферменты, транспортные системы и гены.**

подавляющее большинство ЛС оказывает лечебное действие путем торможения или возбуждения клеточных процессов, что приводит к снижению или усилению соответствующих функций тканей и систем организма.

Основными механизмами действия ЛС являются:

1. Взаимодействие с рецепторами (например, медиаторы и гормоны).
2. Влияние на активность ферментов (например, ингибиторы ферментов).
3. Физико-химическое действие на мембраны клеток или неспецифическое действие за счет физико-химических свойств (например, местные анестетики).

4. Блокаторы транспортных систем – *прямое химическое (цитотоксическое) взаимодействие.*

Рецепторы – активные группировки макромолекул, избирательно чувствительные к определенным химическим соединениям (занимают около 3 % поверхности клетки). Рецепторы способны «распознавать» и связывать биологически активные вещества – нейротрансмиттеры, различные эндогенные вещества, а также экзогенные соединения, в том числе нейротропные средства.

При взаимодействии рецептора с медиатором непосредственно изменяются потоки ионов (Na и Cl) через мембрану (*ионотропный эффект*) или индуцируется образование, так называемых вторичных мессенджеров (в качестве первичного мессенджера выступает медиатор), которые, в свою очередь, меняют ряд свойств нейронов, в том числе открывают ионные каналы (*метаботропный эффект*).

К *ионотропным рецепторам* принадлежат никотиновые (Н) рецепторы ацетилхолина, рецепторы ГАМК и глицина в ЦНС, часть рецепторов глутамата и аспарагиновой кислоты.

Метаботропные рецепторы не связаны напрямую с ионными каналами. Они инициируют биохимические процессы, которые вызывают более длительные эффекты. К метаботропным относятся рецепторы: норадреналина, адреналина, дофамина, серотонина, М – холинорецепторы, локализующиеся главным образом в периферической нервной системе, а также рецепторы ряда пептидных соединений, ГАМК-рецепторы и некоторые рецепторы глутамата в ЦНС.

Метаботропный рецептор представляет собой сложную систему, состоящую, по крайней мере, из трех белков:

1) **Р-белок** – рецепторный белок, семикратно прошивающий биологические мембраны. Обеспечивает связь с медиатором. При связывании медиатора с рецепторным белком изменяется конформация полипептида, в том числе его участков, расположенных под мембраной. Они приобретают способность контактировать с G-белком.

2) **G-белок** – связывается с гуанозин-трифосфатом (ГТФ) и передает сигнал с рецепторного белка. В комплексе с ГТФ, G-белок активирует фермент, образующий вторичный мессенджер.

3) **Белок-эффектор** – фермент, катализирующий образование внутриклеточного низкомолекулярного регулятора (*вторичного мессенджера*).

Выделяют три класса вторичных мессенджеров:

1). Циклические нуклеотиды (цАМФ, цГМФ). Ферментом, синтезирующим цАМФ из АТФ, служит *аденилатциклаза*. Образование цГМФ из ГТФ катализирует фермент *гуанилатциклаза*.

2). Метаболиты фосфолипидов мембраны *диацилглицерол* и *инозитолфосфат*, которые образуются под действием фермента фосфолипазы С.

3). Ионы кальция (Ca^{2+}). В отличие от других вторичных мессенджеров ионы Ca^{2+} транспортируются в нейрон из внеклеточного пространства или высвобождаются из клеточных депо.

Известно четыре класса G-белков:

1. G – белок, стимулирующий ферменты аденилатциклазу и гуанилатциклазу.
2. G – белок, ингибирующий эти ферменты.
3. G – белок, активирующий фосфолипазу C.
4. G – белок, ингибирующий Ca^{2+} и K^+ потенциалзависимые каналы.

Особенности рецепторов нервной ткани – их лабильность и высокая степень обновления, которая обусловлена синтезом и утилизацией белковых компонентов. Действие медиатора зависит от количества занятых им рецепторов.

Рецепторы, как правило, расположены на клеточной мембране, хотя могут локализоваться и в цитоплазме.

Молекулы, специфически связывающиеся с рецепторами, называются **лигандами** соответствующих рецепторов. Молекулы лиганда имеют функциональные группы, структурно соответствующие функциональным группировкам рецептора по принципу «ключ к замку». Рецепторы очень тонко распознают лиганды и, связавшись с ним, изменяют свои свойства таким образом, что это приводит к серии биохимических и физиологических изменений (превращений) в клетке – ткани – органе, что выражаются в том или ином клиническом эффекте. В зависимости от силы и прочности связывания лиганда с рецептором определяют степень аффинитета (сродства) лиганда по отношению к рецептору.

Препараты-лиганды, прямо возбуждающие или повышающие функциональную активность рецепторов, называют **агонистами**. Вещества, препятствующие действию специфических агонистов – **антагонистами**.

Разнообразные рецепторы разделяют по чувствительности к естественным медиаторам. Например, чувствительные к ацетилхолину рецепторы называют *холинергическими*, чувствительные к адреналину – *адренергическими*, дофамину – *дофаминергические*, серотонину – *серотонинергические*, ГАМК – *ГАМК-ергические* и т.д.

Если лекарственное вещество действует подобно медиатору (ацетилхолину, норадреналину и др.), такое вещество называется **миметик** (*подражающий*). Отсюда, определяющий термин – холиномиметик, адреномиметик и др.

Лекарственное вещество, препятствующее взаимодействию медиатора с рецептором, называется **блокатором** (*холиноблокатор, адреноблокатор, гистаминоблокатор и т. д.*).

Соединение между окончаниями аксона и нервной клеткой, мышечной клеткой или клеткой железы носит название **СИНАПС**.

Передача возбуждения с нейрона на нейрон имеет большое значение для понимания нервной деятельности, а функциональные свойства нервной системы в целом, проявляющиеся в особенностях психической деятельности человека, в значительной степени зависят от состояния синаптических контактов.

Синапс (рис.2) представляет собой образование, состоящее из пресинаптического окончания нейрона (*пресинаптической мембраны*), заканчивающегося утолщением – синаптической бляшкой, которая находится в контакте с постсинаптической мембраной. Между ними имеется синаптическая щель, ширина которой может варьировать от 10 до 50 нм.

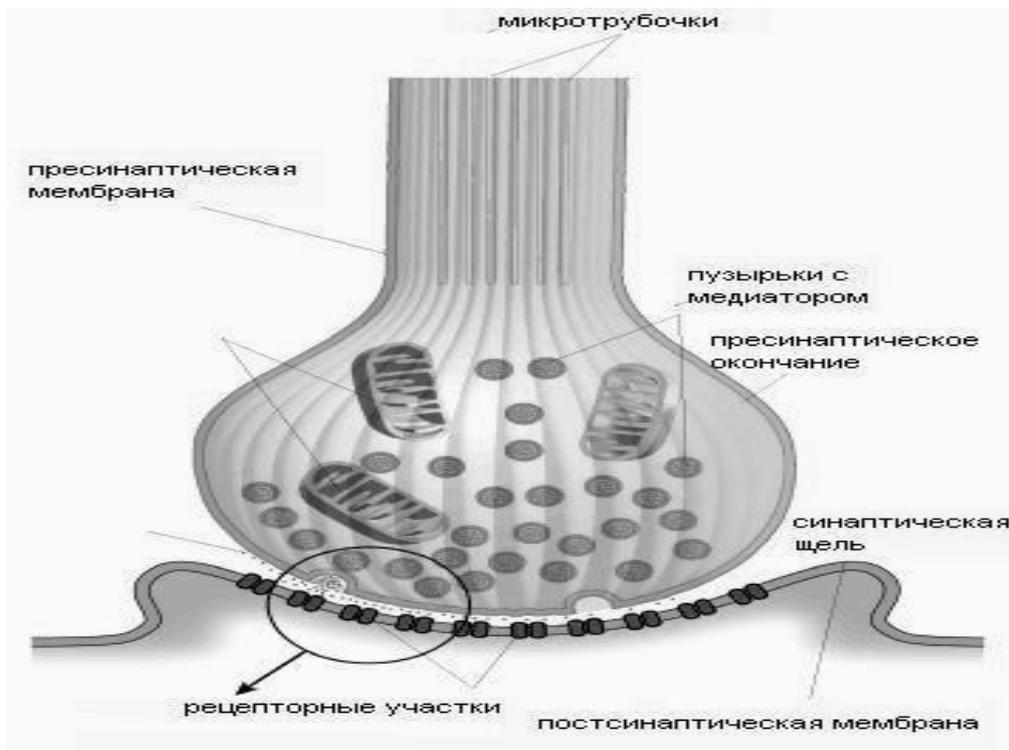


Рис. 2. Строение синапса

В пресинаптической части нейрона имеются нейротрубочки, митохондрии и микроскопические пузырьки (везикулы). В везикулах содержатся нейромедиаторы (нейротрансмиттеры, посредники). Роль нейромедиаторов могут выполнять ацетилхолин, дофамин, норадреналин, адреналин, серотонин, гистамин, ГАМК и др.

Постсинаптическое утолщение – организованная мембрана клетки с расположенными на ней рецепторами, входящими в структуру самой мембраны.

Пресинаптическая и постсинаптическая мембраны взаимодействуют благодаря переносу нейромедиатора через синаптическую щель.

Цикл работы синапса:

1. Сигнал. По нейрону идет информация – электрический сигнал. Он доходит до синапса и возбуждает пресинаптическую часть. При этом лопаются пузырьки и нейромедиаторы выливаются в синаптическую щель.
2. Освобождение нейромедиатора в синаптическую щель.
3. Воздействие на постсинаптическую мембрану. У каждого нейромедиатора на постсинаптической мембране имеется свой приемник – рецептор. Нейромедиатор воздействует на эти рецепторы, они раздражают сверхчувствительную постсинаптическую мембрану и она передает сигнал в следующий нейрон.
4. Обратный захват медиатора в пресинаптическую мембрану
5. Метаболизм (инактивация). В пресинаптической мембране и синаптической щели медиаторы уничтожаются путем ферментативной инактивации (в адренергических синапсах при участии КОМТ и МАО).

Далее приходит такой же следующий цикл и т.д. Синапс работает по типу клапана (в одном направлении).

Принцип действия многих нейротропных фармакологических (химических) веществ – осуществлять синаптическую передачу в центральной и периферической нервной системе и может быть направлено на различные этапы синаптической передачи, а именно:

- синтез медиатора;
- депонирование медиатора в везикулах;
- процесс высвобождения медиатора из нервных окончаний;
- нейрональный (обратный) захват медиатора;
- взаимодействие медиатора с пре- и постсинаптическими рецепторами;
- ферментативные превращения (метаболизм) медиатора.

Таким образом, возможности для направленного воздействия фармакологических веществ на синаптическую передачу весьма разнообразны.

Анатомо-физиологические особенности эфферентных нервов (рис. 3).

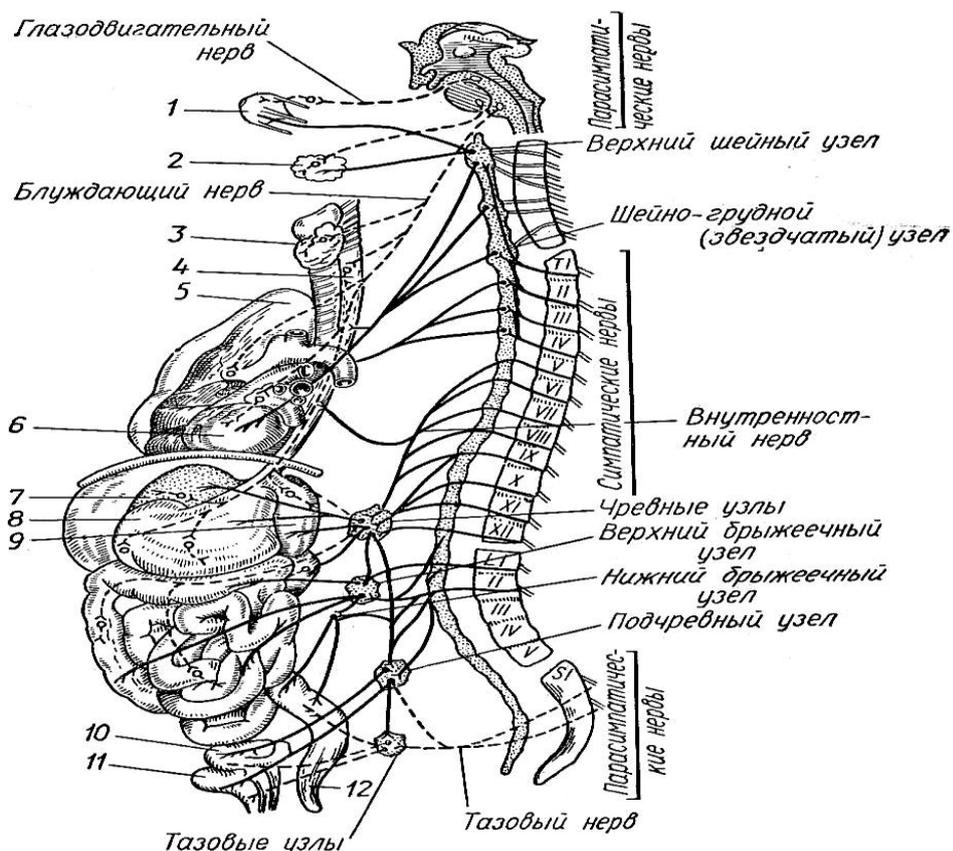


Рис. 3. Структура вегетативной нервной системы (Гарбарец М.А.)

(сплошные линии – симпатические нервы, пунктирные линии – парасимпатические нервы; 1. глаз; 2. слюнные железы; 3. щитовидная железа; 4. пищевод; 5. легкие; 6. сердце; 7. печень; 8. желудок; 9. селезенка; 10. матка; 11. мочевого пузыря; 12. прямая кишка).

Эфферентная иннервация включает:

1) вегетативные нервы (иннервируют внутренние органы, кровеносные сосуды, железы), которые состоят из 2-х нейронов – ПРЕАНГЛИОНАРНЫХ и ПОСТАНГЛИОНАРНЫХ:

- ядра преганглионарных нейронов расположены в центральной нервной системе (в стволе головного мозга и спинном мозге). Например, краниальный

отдел парасимпатической нервной системы представлен рядом черепно-мозговых нервов: III пары (*n. oculomotorius*), VII пары (*n. facialis*), IX (*n. glossopharyngeus*), и X - (*n. vagus*);

- постганглионарные нейроны начинаются в вегетативных ганглиях и заканчиваются в исполнительных органах.

2) двигательные (соматические) нервы скелетных мышц.

Классификация нейротропных средств по локализации их действия

Нейротропные средства – лекарственные средства, с помощью которых можно воздействовать на передачу возбуждения в афферентных и эфферентных путях периферической иннервации, а также на различных уровнях ЦНС.

I. СРЕДСТВА ВЛИЯЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ:

А) Средства, понижающие чувствительность афферентных нервных окончаний:

- местные анестетики (*кокаин, новокаин, лидокаин и др.*);
- вяжущие средства (*танин, отвар коры дуба, свинца ацетат, цинка окись*);
- обволакивающие средства (*слизи из крахмала, льна*).
- адсорбирующие средства (*уголь активированный, «Энтеросгель», тальк*).

Б) Средства, повышающие чувствительность афферентных нервных окончаний:

- раздражающие средства (*валидол, эфирные масла, спирты, горчичники, раствор аммиака и др.*).

В) Средства, влияющие на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы:

1. средства, стимулирующие М – холинорецепторы (*пилокарпина г/х, ацеклидин, карбахолин*);

2. средства, стимулирующие М и Н – холинорецепторы (*антихолинэстеразные средства*):

- обратимого действия (*прозерин, галантамина гидробромид, физостигмина салицилат*);

- необратимого действия (*армин и вещества типа ФОС*).

3. средства, блокирующие М – холинорецепторы (*атропина сульфат, скополамина гидробромид, платифиллина гидротартрат, метацин, циклодол и др.*);

4. средства, стимулирующие Н – холинорецепторы (*цититон, лобелин, лобесил, анабазин*);

5. средства, блокирующие Н – холинорецепторы:

- ганглиоблокаторы (*бензогексоний, гигроний, пирилен, арфонад*);

- миорелаксанты (*тубокурарин, анатруксоний, панкуроний, дитилин*).

Г) Средства, влияющие на симпатический отдел вегетативной нервной системы:

1. средства, стимулирующие альфа и бета адренорецепторы (*адреналина гидрохлорид, норадреналина гидротартрат*);
2. средства, стимулирующие, преимущественно альфа – адренорецепторы (*мезатон, нафтизин, галазолин, тизин, клофелин*);
3. симпатомиметики (*эфедрина гидрохлорид, фенамин*);
4. средства, стимулирующие, преимущественно бета – адренорецепторы (*изадрин, сальбутамол, формотерол, орципрепаналина сульфат*);
5. средства, блокирующие альфа – адренорецепторы (*фентоламин, тропafen, празозин, доксазалин, дигидроэрготонин, сермион, аминазин*);
6. средства, блокирующие бета – адренорецепторы (*пропранолол, метопролол, талинолол, бисопролол, небиволол*);
7. симпатолитики (*резерпин, октадин, орнид, метилдофа*).

II. Средства, влияющие на ЦНС

А) Средства, угнетающие ЦНС:

1. **Общего действия** (влияют на деятельность ЦНС практически на всех ее уровнях):
 - средства для наркоза (*эфир, фторотан, закись азота, тиопентал натрия, гексенал, кетамин, калипсол*);
 - спирт этиловый;
 - снотворные средства (*гипнотики*)
2. **Избирательного действия** (влияют на определенные центры или функциональные структуры ЦНС, не нарушая ее деятельность в целом):
 - наркотические анальгетики;
 - противоэпилептические средства;
 - противопаркинсонические средства;
 - нейролептики (*антипсихотики*) и транквилизаторы (*анксиолитики*);
 - седативные средства (*бромиды, препараты валерианы, пустырника, пассифлоры*).

Б) Средства, стимулирующие (возбуждающие) ЦНС:

1. психостимуляторы (*психотоники*);
2. аналептики;
3. ноотропы (*нейрометаболические стимуляторы*);
4. адаптогены;
5. антидепрессанты (*тимоаналептики*);
6. психодислептики (*галлюциногены, психотомиметики*). Вызывают психические расстройства, наркомании. В лечебной практике не применяются.

Глава 2. Лекарственные средства, действующие на парасимпатический отдел вегетативной нервной системы

Способность организма справляться с изменениями окружающей среды обеспечивается работой гомеостатических механизмов, регулирующих постоянство внутренней среды. Главную ответственность за гомеостатическую регуляцию несет центральная и вегетативная нервная система, ее симпатический и парасимпатический отделы. Они обеспечивают адаптацию к внешним воздействиям.

М - холиномиметики и антихолинэстеразные средства широко применяются во многих областях медицинской практики для повышения тонуса холинергической иннервации (в офтальмологии, неврологии, терапии, хирургии).

М - холиноблокаторы периферического действия широко применяются при спазмах гладкомышечных органов, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальной астме, для премедикации, а также в глазной практике (для осмотра глазного дна, иммобилизации радужки при травмах глаза).

М - и *Н* - холиноблокаторы центрального действия применяются в неврологической практике (при спастических параличах, болезни Паркинсона), реже при спазмах сосудов, гладкой мускулатуры внутренних органов.

Н – холиномиметики играют важную роль в комплексной терапии неотложных состояний в качестве стимуляторов дыхания. Применяют их и при отвыкании от курения.

Вещества, блокирующие *Н* – холинорецепторы ганглиев, применяют в неотложной терапии (гипертонические кризы, отек легких, эндартерииты и др.). Они необходимы в хирургии для создания контролируемой гипотонии.

Миорелаксанты являются основными препаратами для расслабления скелетной мускулатуры во время хирургических операций.

Вегетативную иннервацию в зависимости от медиатора, подразделяют на:

1. **ХОЛИНЕРГИЧЕСКУЮ** или парасимпатическую (медиатор - ацетилхолин). Открытие медиаторной роли ацетилхолина принадлежит австрийскому фармакологу О. Леви (Loewi).

2. **АДРЕНЕРГИЧЕСКУЮ** или симпатическую (медиатор - норадреналин).

В преганглионарных нейронах симпатического и парасимпатического отделов нервной вегетативной системы основным медиатором служит **ацетилхолин**.

Он служит передатчиком импульсов с окончаний всех парасимпатических постганглионарных волокон, а также на окончаниях постганглионарных симпатических волокон, иннервирующих потовые железы.

Кроме того, ацетилхолин является медиатором на окончании преганглионарных волокон в симпатической и парасимпатической системе, а также двигательных нервов поперечнополосатых (скелетных) мышц.

Ацетилхолину принадлежит также важная роль как медиатору ЦНС. Он участвует в передаче импульсов в разных отделах мозга. При этом малые кон-

центрации облегчают, а большие – тормозят синаптическую передачу. Изменения в обмене ацетилхолина могут привести к нарушению функций мозга. Некоторые центральнодействующие антагонисты ацетилхолина являются психотропными препаратами (циклодол, амизил) и могут вызывать галлюциногенный эффект и т.д.

Синтез ацетилхолина проходит в окончаниях нервных волокон из спирта холина и ацетил-КоА под влиянием фермента *холинацетилазы* (рис. 4).

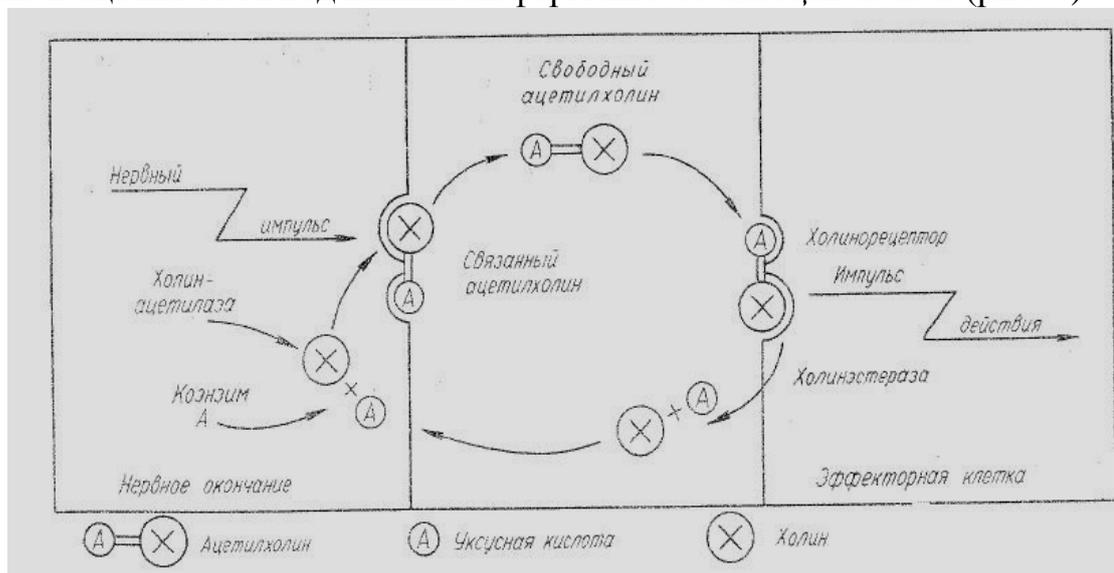


Рис. 4. Схема метаболизма ацетилхолина и в синапсе (Денисенко П.П.)

Ацетилхолин химически неустоек, в щелочной среде быстро распадается на холин и уксусную кислоту под действием фермента *ацетилхолинэстеразы*. Ацетилхолинэстераза находится на постсинаптической мембране рядом с холинорецептором и является одним из самых быстродействующих ферментов. Быстрое разрушение медиатора обеспечивает лабильность холинергической передачи.

Механизм действия ацетилхолина. При взаимодействии ацетилхолина с анионным и эфирным участком холинорецептора (рис. 5), входящим в структуру клеточной мембраны происходит изменение пространственного расположения атомов в белковой молекуле рецептора, что приводит к увеличению размера межмолекулярных пор мембраны для свободного прохода ионов Na^+ , а затем и K^+ . В результате возникает деполяризация клеточной мембраны с последующей реполяризацией. После передачи импульса и окончания деполяризации, восстанавливается обычная проницаемость мембраны, а холинорецептор освобождается от связи с ацетилхолином.

Кроме того, процесс деформации структуры рецептора способствует отторжению ацетилхолина от рецептора, что необходимо для взаимодействия освобождающегося ацетилхолина с холинэстеразой и его последующего разрушения.

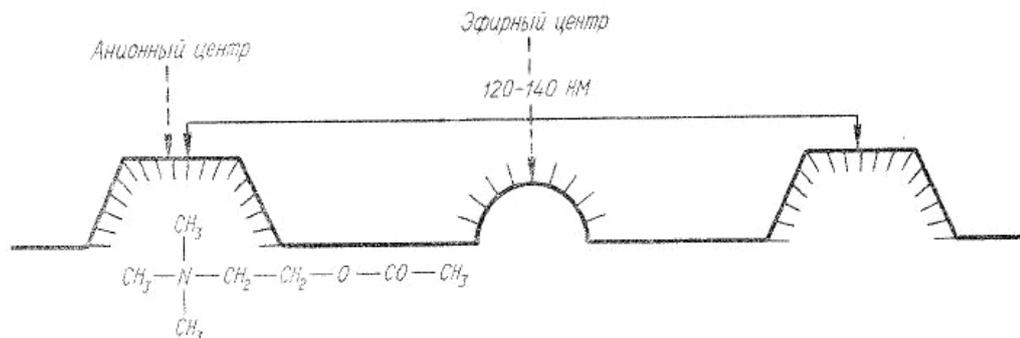


Рис. 5. Взаимодействие ацетилхолина с холинорецептором.

Холинорецепторы. Еще до открытия роли ацетилхолина как химического медиатора Г. Дейл (Dale) отмечал существенные различия в действии ацетилхолина в разных синапсах и их различную реакцию на алкалоиды мускарин и никотин. Так, воздействие в области синапсов постганглионарных парасимпатических нервов он назвал мускариноподобным (М), так как оно сходно с действием яда мухоморов – **мускарином**, а в области преганглионарных окончаний, мозгового слоя надпочечников, в нервно-мышечных синапсах скелетных мышц, ганглиях симпатической и парасимпатической системы – **никотиноподобным** (Н) по схожести влиянию малых доз **никотина**.

Эффект, подобный действию никотина или мускарина, зависит не от качества ацетилхолина, а от различий в структуре рецепторов, с которыми он взаимодействует. Эти отличия делают один вид рецепторов более чувствительными к мускарину (мускариночувствительные М-холинорецепторы), другой – к никотину (никотиночувствительные Н-холинорецепторы).

М-холинорецепторы избирательно блокируются атропином, а Н-холинорецепторы – алкалоидом кураре d-тубокурарином.

Физиологически важное различие между М-холинорецепторами и Н-холинорецепторами в скорости ответа на приходящий сигнал.

Никотиновые холинорецепторы обеспечивают быструю передачу и непродолжительные эффекты, тогда как М-холинорецепторы реагируют более медленно и длительно. Объясняется это тем, что Н-холинорецепторы относятся к быстродействующим *ионотропным рецепторам*, основу которых составляет белок, имеющий участки связывания с медиатором, а также образующий ионный канал. Изменение конформации белковой молекулы в результате активации Н-холинорецептора и вызывает открытие ионных каналов для натрия и калия.

Мускариновые холинорецепторы относятся к медленнодействующим *метаботропным рецепторам*. Группа М-холинорецепторов неоднородна, в ней выделяют М₁-холинорецепторы (в ЦНС и желудке), М₂-холинорецепторы (в сердце и ЦНС) и М₃-холинорецепторы (в ЦНС, гладких мышцах бронхах, желудочно-кишечном тракте, мочевых путях, клетках экзокринных желез), М₄-рецепторы (преимущественно в ЦНС).

Локализация М – холинорецепторов (рис. 6). М-холинорецепторы расположены на постсинаптической мембране клеток исполнительных (эффektorных) органов имеющих холинергические (парасимпатические) волокна

и окончаний симпатических нервов, иннервирующих потовые железы, а также в синапсах ЦНС (кора, ретикулярная формация).

Локализация Н – холинорецепторов (рис. 6):

1. симпатические и парасимпатические ганглии;
2. нервно-мышечный синапс (концевые пластинки скелетных мышц);
3. клетки мозгового слоя надпочечников;
4. синокаротидная зона (клубочек);
5. синапсы в ЦНС (нейрогипофиз, клетки Реншоу и др.).

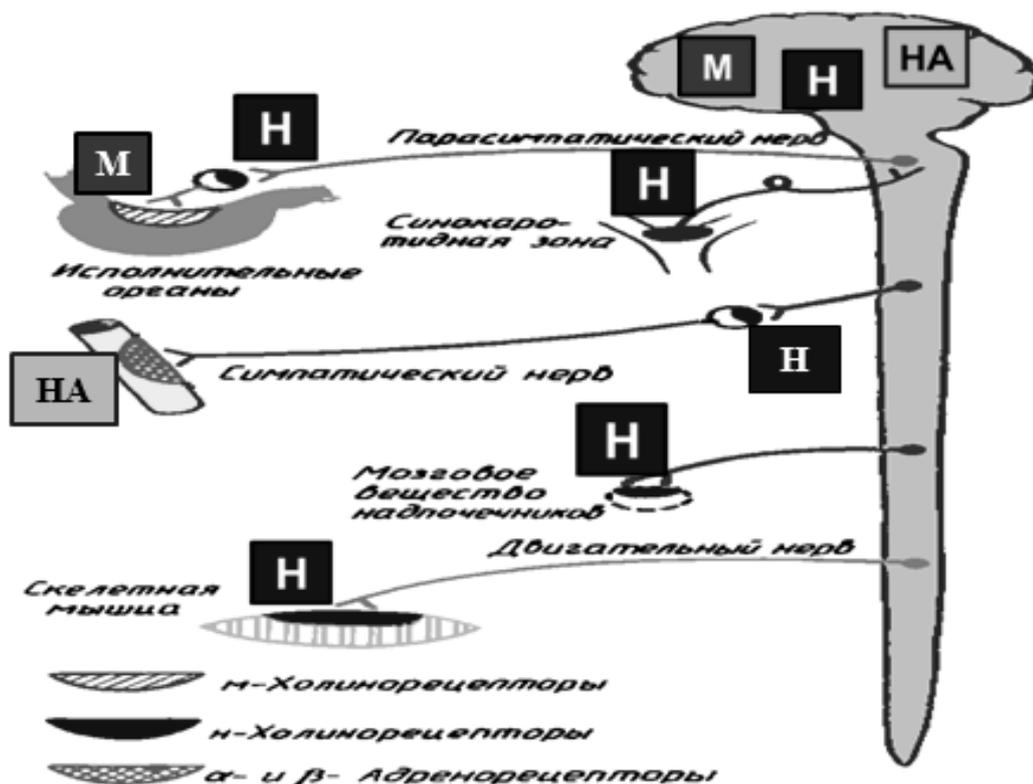


Рис. 6. Анатомо-физиологические особенности эфферентных нервов.

По своей природе Н – холинорецепторы неоднородны. Они подразделяются на рецепторы ганглионарного и мышечного типов. Мышечные Н-холинорецепторы локализованы в скелетных мышцах и более чувствительны к тубокурарину. Рецепторы ганглионарного типа концентрируются в вегетативных ганглиях и мозговом веществе надпочечников и чувствительны к бензогексонию.

При возбуждении ганглионарных Н-холинорецепторов активируются как симпатические, так и парасимпатические волокна, поэтому возникающая при этом реакция представляет собой сочетание симпатических и парасимпатических эффектов: повышение кровяного давления, возбуждение дыхания, усиление перистальтики, появление спазма гладкомышечных органов, увеличение секреции желез.

Повышению артериального давления способствует также выброс адреналина из мозгового слоя надпочечников и вазопрессина из гипофиза. Усиление

ние дыхания становится рефлекторным ответом на возбуждение Н-холинорецепторов каротидных клубочков.

Таблица 1

Физиологические эффекты возбуждения периферических М-холинорецепторов

Нерв	Орган	Эффект
Глазодвигательный нерв	Глаз: <i>зрачок</i>	Сокращение сфинктера и сужение зрачка (миоз), падение внутриглазного давления
	Глаз: <i>цилиарная мышца</i>	Сокращение. Спазм аккомодации
Ветви лицевого нерва	Слезные железы Слюнные железы	Секреция слез Секреция жидкой слюны
Симпатические волокна, интернирующие потовые железы	Потовые железы	Увеличение потоотделения
Легочные ветви блуждающего нерва	Мышечная оболочка бронхов (просвет) Бронхиальные железы	Повышение моторики и спазм бронхов. Увеличение секреции слизи
Сердечные волокна блуждающего нерва	Миокард. Проводящая система	Замедление ритма, замедление проводимости и уменьшение силы сокращения (отрицательное ино – батмо - и дромотропное действие). Остановка сердца
Брюшные ветви блуждающего нерва	Желудок	Усиление моторики и секреции
	Кишечник	Усиление сокращений, спазм и расслабление сфинктеров
	Желчные протоки	Усиление сокращений и спазм
	Поджелудочная железа	Усиление внешней и внутренней секреции
Нервные пучки малого таза	Прямая кишка	Усиление моторики
	Мочевой пузырь	Усиление тонуса (<i>сокращение детрузора мочевого пузыря и расслабление сфинктеров</i>)
	Матка	Усиление сокращений
	Кровеносные сосуды	Расширение сосудов скелетных мышц, слюнных желез, пещеристых тел

Систематика лекарственных средств, влияющих на эфферентную иннервацию, построена исходя из направленности их действия на синапсы с ацетилхолиновой или норадреналиновой медиацией нервного возбуждения.

Вещества, влияющие на холинорецепторы, способны вызывать или стимулирующий (**холиномиметический**) или угнетающий (**холинолитический**) эффект.

2.1. Средства, возбуждающие холинорецепторы

В зависимости от способности проникать через ГЭБ холинореактивные вещества могут оказывать центральное или преимущественно периферическое действие. По воздействию на мускарино - и никотиночувствительные синапсы

и типу действия на рецепторы вещества делятся (рис. 7) на М – холиномиметики, М,Н – холиномиметики, Н – холинолитики, М – холинолитики и Н – холиномиметики.

М – холиномиметики. Физиологические эффекты их возбуждения (табл. 1) совпадают с эффектами возбуждения парасимпатического отдела вегетативной нервной системы.

Ацетилхолин (порошок 0.2 в амп. по 5 мл). Образуется из холина и ацетилкоэнзима А в цитоплазме окончаний холинергических нервов. Эффекты возбуждения рецепторов ацетилхолином аналогичны тем, которые наблюдаются при раздражении соответствующих парасимпатических нервов. Оказывает прямое стимулирующее влияние на М - и Н-холинорецепторы. Взаимодействуя с холинорецепторами и изменяя их конформацию, изменяет проницаемость постсинаптической мембраны для ионов Na, который проникают внутрь клетки, приводя к деполяризации постсинаптической мембраны. Это проявляется локальным синаптическим потенциалом, который достигнув определенной величины, генерирует потенциал действия. Местное возбуждение, ограниченное синаптической областью, распространяется по всей мембране клетки. Действие ацетилхолина очень кратковременно, он разрушается (гидролизуется) ферментом ацетилхолинэстеразой. Ацетилхолин в качестве лекарственного средства практически не применяют, так как он действует резко, быстро, практически молниеносно, очень кратковременно (минуты). При приеме внутрь неэффективен, так как гидролизуется. При внутривенном введении ацетилхолин плохо проникает через ГЭБ.

Стимулирующее влияние ацетилхолина на Н-холинорецепторы вегетативных ганглиев (симпатических и парасимпатических) маскируется его М-холиномиметическим действием. Н-холиномиметические эффекты легко проявляются при блокаде М-холинорецепторов, например атропином. В виде хлорида ацетилхолин используют в экспериментальной физиологии и фармакологии. В медицине иногда применяется как сосудорасширяющее средство при резком спазме периферических сосудов конечностей.

Карбахолин. Оказывает сходное с ацетилхолином по характеру, но несколько более слабое возбуждающее действие на М-холинорецепторы. В отличие от ацетилхолина может применяться внутрь и действие карбахолина более продолжительно, так как не разрушается ацетилхолинэстеразой. Эффективно (сильнее, чем ацетилхолин) повышает тонус мускулатуры мочевого пузыря и кишечника. При местном применении (в виде глазных капель) снижает внутриглазное давление при глаукоме.



Рис. 7. Классификация холинергических средств

К веществам, стимулирующим только М – холинорецепторы, относятся растительные алкалоиды: *мускарин, пилокарпин и ареколин*, а также синтетический препарат прямого действия *ацеклидин*. Мускарин имеет лишь токсикологическое значение и применяется только в экспериментах. Ареколин – алкалоид, содержащийся в плодах ореховой пальмы. Легко проникает через ГЭБ, обладает центральным действием (гиперкинезы, судороги).

Пилокарпина гидрохлорид. Пилокарпин является алкалоидом из кустарника *Pilocarpus microphyllus* (Южная Америка). Оказывает прямое М – холиномиметическое действие.

В действии пилокарпина на глаз возникают следующие эффекты:

1. ***Сужение зрачка (миоз):*** связано с возбуждением М – холинорецепторов круговой мышцы радужки и ее сокращением.

2. ***Снижение внутриглазного давления:*** в результате миоза радужка становится тоньше, в большей степени раскрываются углы передней камеры глаза и улучшается отток внутриглазной жидкости через фонтановы пространства и шлеммов канал.

3. ***Спазм аккомодации:*** в результате стимулирования М – холинорецепторов реснитчатой мышцы (m. ciliaris) происходит ее сокращение и как результат – расслабление цинновой связки и увеличение кривизны хрусталика. Глаз устанавливается на ближнюю точку видения

Учитывая высокую токсичность (сильно повышает секрецию желез, моторику ЖКТ и др.), применяется только в глазной практике при глаукоме, т. к. снижает внутриглазное давление, а также при тромбозе центральной вены сетчатки, атрофии зрительного нерва. Обычно применяют 1 и 2% водный раствор пилокарпина 2-4 раза в день. Для удлинения эффекта, перед сном назначают пилокарпин в виде 1-2% мази или в виде глазных пленок (по 2.7 мг).

Ацеклидин (глаунорм). Активное холиномиметическое средство, преимущественно оказывающее влияние на М-холинорецепторы. Особенность препарата - сильное миотическое действие, что используется в офтальмологии для понижения внутриглазного давления при глаукоме (3% и 5% глазная мазь). Также, применяют для устранения послеоперационной атонии ЖКТ и мочевого пузыря (п/к по 1-2 мл 0.2% раствора).

2.2. Антихолинэстеразные средства

После реализации функции передатчика, ацетилхолин быстро разрушается. Гидролиз ацетилхолина происходит очень быстро под влиянием специфического фермента ацетилхолинэстеразы. Особенно богаты ею концевые пластинки нервно-мышечных синапсов. Группа веществ, инактивирующих фермент, называется *ингибиторами холинэстеразы* или *антихолинэстеразными веществами*. В результате их действия в синаптической щели накапливается ацетилхолин, что способствует развитию холиномиметического эффекта.

Антихолинэстеразные вещества не взаимодействуют с холинорецепторами, поэтому относятся к группе непрямых холиномиметиков. Препятствуя гидролизу ацетилхолина, антихолинэстеразные вещества в целом усиливают и пролонгируют его мускарино - и никотиноподобные эффекты. Однако, их влияние распространяется прежде всего, на периферические М - холинорецепторы.

Антихолинэстеразные средства обратимого типа действия.

Физостигмин (*эзерин*) – алкалоид калабарских бобов (*Physostigma venenosum*). Калабарские бобы применялись туземцами для так называемого «суда божьего». Обвиняемому давали большое количество бобов. Если отравление закапчивалось смертью, это считалось божьим указанием на его виновность, выздоровление – оправданием.

Физостигмина салицилат. Применяется (0,25 - 1% растворы) главным образом в глазной практике для понижения внутриглазного давления при глаукоме. Вызывает более сильное снижение внутриглазного давления, чем пилокарпин, но при этом часто вызывает болевые ощущения в глазу из-за сильного сокращения радужной оболочки. При кератитах (воспалении роговицы) применяют мазь. Относится к антихолинэстеразным препаратам, имеющим ярко выраженный центральный эффект. Иногда применяют в клинике нервных болезней при нервно-мышечных заболеваниях, б-ни Альцгеймера, а также при парезе кишечника.

Прозерин. Являясь четвертичным аммониевым основанием, поэтому значительно хуже, чем физостигмин, проникает через ГЭБ и не оказывает центрального действия. Вызывает более сильный эффект в области периферических холинергических синапсов.

Эффекты прозерина, связанные с его воздействием на М-холинорецепторы (через накопление ацетилхолина):

- сужение зрачка (*миоз*), что связано с возбуждением М-холинорецепторов круговой мышцы радужки (*m. sphincter pupillae*) и ее сокращением;
- снижение внутриглазного давления;

- вызывает спазм аккомодации; в этом случае, средства опосредованно стимулируют М - холинорецепторы ресничной мышцы (*m. ciliaris*), имеющей только холинергическую иннервацию. Сокращение указанной мышцы расслабляет цилинговую связку и, соответственно, увеличивает кривизну хрусталика, который становится более выпуклым, а глаз устанавливается на ближнюю точку видения (плохо видит вдаль);

- повышает тонус всех гладкомышечных органов (стимулирует перистальтику ЖКТ, вызывает бронхоспазм, повышает тонус и сократительную активность матки, мочевого пузыря и мочеточников);

- усиливает секреторную активность желез внешней секреции (слюнных, бронхиальных, кишечника, потовых);

- снижает частоту сокращений сердца.

Эффекты прозерина, связанные с воздействием на Н-холинорецепторы (никотиноподобные эффекты):

- облегчение и усиление передачи возбуждения в вегетативных ганглиях;
- облегчение и усиление нервно-мышечной передачи (в результате значительно повышается сила сокращения скелетных мышц).

Применение прозерина:

1. глаукома;
2. атрофия зрительного нерва;
3. послеоперационные атонии кишечника и мочевого пузыря;
4. *Miasthenia gravis* – нервно мышечное заболевание с поражением холинергической передачи в нервно-мышечных синапсах, связано с симптомами усталости и слабости мышц. Полагают, что в основе этого заболевания лежит аутоиммунный процесс (организм вырабатывает аутоантитела, которые блокируют функцию холинорецепторов).
5. двигательные нарушения после травмы мозга (параличи);
6. восстановительный период после перенесенного менингита, полиомиелита, энцефалита;
7. как антагонист при передозировке миорелаксантами антидеполяризующего действия (*тубокурарин*).

Галантамин – алкалоид клубней подснежника кавказского. **Галантамина гидробромид** (ампулы по 1 мл 0.25, 0.5 и 1% р-ра) легко проникает через ГЭБ (*третичный амин, а не четвертичный, как прозерин*). При системном введении менее токсичен. Для галантамина характерно относительно медленное развитие и большая продолжительность эффекта. Часто применяется при лечении остаточных явлений после полиомиелита. При глаукоме не используют (*оказывает раздражающее действие и вызывает отек конъюнктивы*).

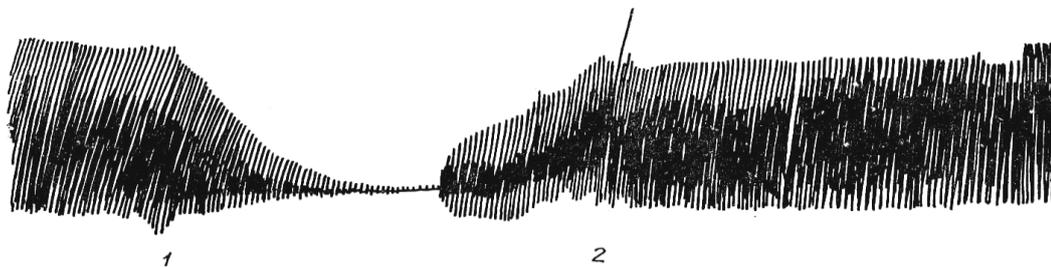


Рис. 8. Нервно-мышечный блок, вызванный тубокурарином (1) и снятие блока, галантамином (2)

Показания к применению:

1. миастения (мышечная слабость);
2. чувствительные и двигательные нарушения, вызванные невритами;
3. остаточные явления после полиомиелита: психогенная и спинная им-потенция;
4. как антидот миорелаксантов (рис. 8).

Побочные эффекты АХЭ средств:

1. усиление тонуса кишечника (*диарея*);
2. брадикардия;
3. бронхоспазм (*особенно у лиц, склонных к этому*);
4. повышение тонуса матки (*опасность выкидыша*).

Антихолинэстеразные средства необратимого типа действия

Как лекарственное средство ограничено применяется лишь *армин*. Высочайшая токсичность препарата позволяет использовать только местно (0.01% р-р) в офтальмологии при острой и хронической глаукоме.

Значительный интерес для врача представляют ФОС (*фосфорорганические соединения из класса инсектицидов, гербицидов, а также БОВ*), т.к. существенно увеличилось число отравлений данными веществами (случайные, бытовые отравления). Фармакологические эффекты ФОС обусловлены накоплением эндогенного ацетилхолина в тканях вследствие глубокого и стойкого угнетения ацетилхолинэстеразы в синапсах (несколько дней, даже месяцев), что происходит самоотравление организма собственным медиатором.

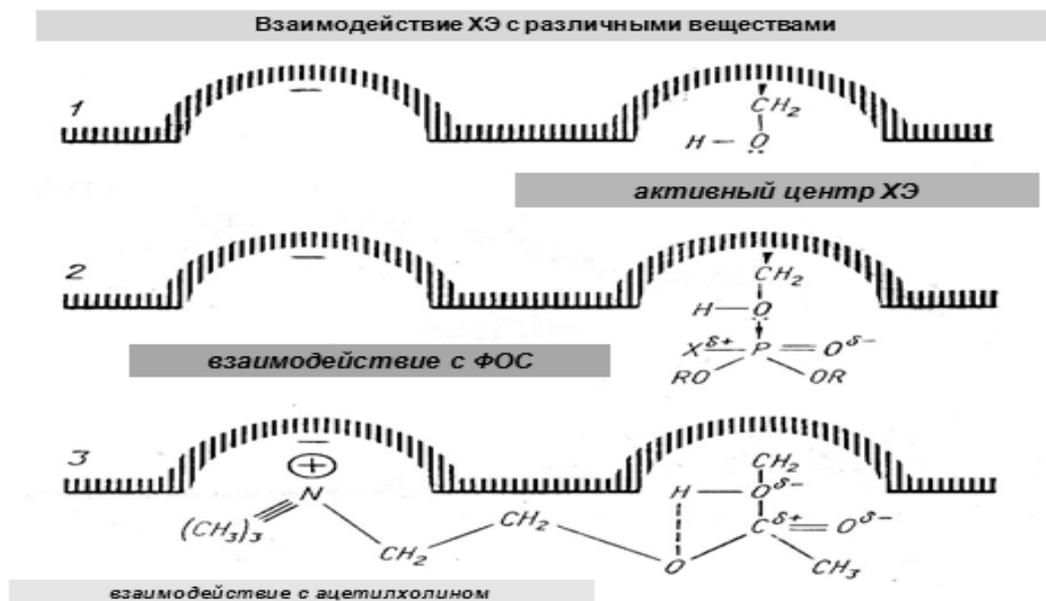


Рис. 9. Активный центр ацетилхолинэстеразы (1), взаимодействие фермента с ацетилхолином (3) и ингибирование холинэстеразы фосфорорганическими соединениями (2).

Наиболее грозными симптомами его служат спазм бронхов и остановка дыхания в результате паралича дыхательной мускулатуры, а также судороги с последующим параличом.

Меры помощи при отравлении ФОС: (в соответствии с рекомендациями ВОЗ, «лечение должно быть начато незамедлительно».)

1. Удалить ФОС с места введения:

- с кожных покровов и слизистых ФОС следует смыть **3-5% раствором натрия гидрокарбоната** или водой с мылом;
- промывание желудка, назначение адсорбирующих и слабительных средств.

2. При попадании ФОС в кровоток, ускоряют его выведение с мочой – форсированный диурез. Эффективно проведение гемосорбции и гемодиализа.

3. Использование М-холиноблокаторов – **атропин** в больших дозах (в/м или в/в по 1-2 мг каждые 20-30 минут 2 дня и более). Дозу атропина увеличивают в зависимости от степени интоксикации до признаков атропинизации (пульс 100-120, мидриаз, отсутствие пото- и слюноотечения).

4. Применение специфических противоядий - **реактиваторов холинэстеразы** (рис. 9):

- **Дипироксим** (амп. 15% - 1мл). Вводится подкожно или в/в (в комплексе с атропином) в зависимости от тяжести состояния по 1-3 мл 15% раствора, в особо тяжелых случаях до 7-10 мл.

- **Изонитрозин** (амп. 40% - 3 мл). Вводят обычно в/м по 3 мл 40% раствора. При тяжелых отравлениях, сопровождающихся коматозным состоянием, вводят в/в 3 мл 40% р-ра. Затем повторно через каждые 30-40 минут до прекращения мышечных фибрилляций и прояснения сознания. Общая доза - до 8-10 мл. Действие реактиваторов ХЭ развивается недостаточно быстро, поэтому

наиболее целесообразно начальное применение реактиваторов на фоне атропина.

2.3. Средства, угнетающие М-холинорецепторы (М-холиноблокаторы).

М – холиноблокаторами являются алкалоиды: **атропин, скополамин и платифиллин**. Принцип действия М-холиноблокаторов заключается в том, что блокируя М-холинорецепторы, они препятствуют взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина и тем самым устраняют стимулирующее влияние парасимпатических нервов на многие гладкомышечные органы.

Классификация

Третичные амины (*хорошо проникают ГЭБ*):

1. Атропина сульфат
2. Скополамина гидробромид
3. Платифиллина гидротартрат
4. Циклодол, Тропацин – *центральные М-холиноблокаторы*

Четвертичные амины:

1. Гоматропин
2. Метацин (*синтетик*)
3. Пирензепин (*гастроцепин*) – селективный М₁ – холиноблокатор
4. Ипратропиума бромид (*атровент*) – селективный М₃ – холиноблокатор

Атропина сульфат (табл. 2). Особенно выражены спазмолитические свойства (снижается тонус мышц и перистальтика всех отделов ЖКТ, тонус бронхов, мочеточников, мочевого пузыря). В отношении желчевыводящих путей спазмолитическое действие атропина слабое.



АТРОПИНА сульфат

Как алкалоид содержится в растениях:

1. красавка (*Atropa belladonna*)
2. белена (*Hyoscyamus niger*)
3. дурман (*Datura stramonium*)



Фармакодинамика и применение атропина

Орган / Ткань	Эффект	Применение
Глаз	Сокращение m. constrictor pupillae радужки (мидриаз); Повышение внутриглазного давления	• Для оперативных и диагностических целей (при отсутствии глаукомы)
	Паралич аккомодации (циклоплегия) – длится до 8-12 дней	• Иммобилизация глаза (<i>травмы, воспаления и пр.</i>)
ЖКТ	Снижение перистальтики и секреции	• Язвенная б-нь желудка и 12-перстной кишки • Гиперацидный гастрит
Гладкая мускулатура бронхов	Расширение бронхов и снижение секреции	• Бронхоспазм (<i>бронхиальная астма и др.</i>) • Премедикация
Мочевой пузырь	Расслабление тела и констрикция сфинктеров	• Атонии
Железы	Снижение секреции слюнных, потовых, бронхиальных и других желез	• Стоматология (<i>снижение слюноотечения</i>) • Премедикация
Сердечная мышца	Блокирование вагуса. Увеличение ЧСС. Повышение АВ-передачи.	• Брадиаритмии (<i>отравления сердечными гликозидами и пр.</i>) • Премедикация
Мозг	Блокирование М-ХР в ЦНС	• Болезнь Паркинсона (<i>лучше скополамин</i>)
Общая совокупность парасимпатических эффектов при отравлениях	Для снижения мускариновых эффектов	• Отравления мускарином и АХЭ средствами (в/в или в/м по 1-2 мг каждый час до состояния атропинизации)

В связи с неудобствами для больного (длительный мидриаз и циклоплегия) в глазной практике применяется *гоматропин*, офтальмологические эффекты которого длятся всего 15-24 часа.

Также, у больных язвенной болезнью желудка и 12-перстной кишки чаще применяются *платифиллин* или *метацин*, которые вызывают меньше побочных эффектов. В настоящее время предпочтительнее в этом случае *пирензепин* (гастрозепин) – селективный ингибитор М₁-холинорецепторов желудка, избирательно подавляющий секрецию желудка и не оказывающий побочного действия на сердце.

Атропин в анестезиологической практике широко используются как средство премедикации потому, что обладают способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез. Как известно, многие средства для наркоза (эфир в частности) являются сильными раздражителями слизистых. Кроме того, блокируя М-холинорецепторы сердца предупреждает отрицательные рефлекс на сердце, в том числе возможность его рефлекторной остановки.

Основные побочные эффекты атропина: сухость во рту, затруднение глотания, атония кишечника (запоры), нечеткость зрительных восприятий, тахикардия.

В терапевтических дозах атропин не оказывает влияния на ЦНС, а в токсических дозах резко возбуждает ЦНС, вызывая, так называемый «*атропиновый психоз*»: двигательное и речевое возбуждение, нарушение ориентации, галлюцинации (табл. 3).

Таблица 3

Симптоматика отравления атропином

Низкие дозы (легкая степень)	Высокие дозы (тяжелая степень)
<ul style="list-style-type: none"> • задержка мочи • атония кишечника • циклоплегия (<i>паралич аккомодации</i>) • мидриаз • выраженная тахикардия • сухость слизистых • вследствие снижения потоотделения кожные покровы сухие, горячие (<i>гипертермия тела</i>), красные (<i>резкая гиперемия лица</i>) 	<ul style="list-style-type: none"> • фотофобия • тошнота • рвота • гипертензия • галлюцинации • судороги • паралич дыхания

Меры помощи

1. Если яд принят внутрь, его следует удалить по возможности быстрее (*промывание желудка, слабительные* и т. д.). Назначение вяжущих (*танин*), и адсорбирующих (*активированный уголь*), проведение форсированного диуреза, гемосорбции.

2. До промывания для борьбы с психозом и психомоторным возбуждением следует ввести небольшую дозу (0,3-0,4 мл) *сибазона* (реланиума). Нельзя вводить аминазин, т.к. он обладает собственным атропиноподобным действием. Для облегчения состояния фотофобии больного помещают в затемненную комнату.

3. Необходимо вытеснить атропин из связи с холинорецепторами, повышая содержание АХ в синапсе. Лучше всего использовать *физостигмин* (в/в, медленно, 1-4 мг) или *прозерин* (2-5 мг, п/к). Вводят с интервалом 1-2 часа до тех пор, пока не появятся признаки устранения блокады мускариновых рецепторов (сужение зрачка, реакция пото- и слюноотделения, уменьшение тахикардии и др.). Применение физостигмина предпочтительнее потому, что он хорошо проникает через ГЭБ в ЦНС, снижая центральные механизмы атропинового психоза.

Метацин (табл.- 0, 002; амп. 0, 1% - 1 мл) – синтетический, активный М-холиноблокатор. Четвертичное, аммониевое соединение, плохо проникает через ГЭБ. Это означает, что все его эффекты обусловлены периферическим М-холиноблокирующим действием.

От атропина отличается более выраженным бронхолитическим действием, отсутствием влияния на ЦНС. Сильнее, чем атропин, подавляет секрецию слюнных и бронхиальных желез. По спазмолитическому эффекту превосходит атропин, меньше вызывает тахикардию.

Применение:

- бронхиальная астма;
- язвенная болезнь;
- купирования почечной и печеночной колики;
- премедикация в анестезиологии.

Скополамина гидробромид (амп. 0, 05% -1 мл; глазные капли 0, 25%). Содержится в растении мандрагоре. Подобно атропину он блокирует периферические М-холинорецепторы.

Отличия от атропина:

1. в терапевтических дозах угнетает ЦНС, обладает седативным действием и вызывает сон;
2. угнетает экстрапирамидную систему и снижает двигательную активность (*противосудорожное действие используется для коррекции паркинсонизма*);
3. ослабляет вестибулярные расстройства – головокружение, потеря равновесия, поэтому используется как противорвотное средство при морской и воздушной болезни (*таблетки «Аэрон» представляют собой сочетание скополамина и гиосциаминна*).

Платифиллин гидротартрат (табл. по 0,005; амп. 0,2% -1 мл). По М-холинолитическим свойствам уступает атропину. Оказывает прямой миотропный (*папавериноподобный*) спазмолитический эффект, а также угнетает сосудодвигательный центр.

Применяют:

1. при спазмах ЖКТ, желчных протоков, желчного пузыря, мочеточников;
2. при повышенном тоне мозговых и коронарных сосудов;
3. в глазной практике для расширения зрачка (*действует менее продолжительно, чем атропин и не влияет на аккомодацию*).

Ипратропия бромид (атровент) - конкурентный антагонист ацетилхолина. Блокирует мускариновые рецепторы гладкой мускулатуры трахеобронхиального дерева и подавляет рефлекторную бронхоконстрикцию.



Показания и дозирование:

- базисная терапия хронического обструктивного бронхита, в т.ч. при эмфиземе легких;

- бронхиальная астма (при противопоказаниях к применению β -адреномиметиков и метилксантинов или их непереносимости, а также для потенцирования их эффекта);
- дозированный аэрозоль назначают по 2 дозы (вдоха) 3-4 раза/сут.

Центральные М и Н – холинорецепторы расположены в различных отделах головного мозга. Возбуждающий медиатор – ацетилхолин. Центральные М и Н – холинорецепторы имеют значение в регуляции проведения ноцицептивных (болевых) стимулов. Их функция также связана с участием в контроле психических и моторных функций, в реакции пробуждения, в обучении.

Циклодол (паркопан). Вызывает как центральный (Н – холиноблокирующий), так и периферический (М – холиноблокирующий) эффект. Центральное действие выражается в снижении или устранении двигательных нарушений, связанных с поражением экстрапирамидной системы (используется при паркинсонизме). К циклодолу развивается толерантность.

Побочные эффекты: сухость слизистых, тахикардия, нарушение аккомодации, снижение тонуса кишечной мускулатуры. При приеме чрезмерно больших доз циклодола возникают галлюцинации и кома. Длительное (4-6 мес.) употребление циклодола приводит к тяжелым нарушениям памяти, теряется способность к логическому мышлению, развивается глубокая органическая деменция (слабоумие). Несовместим с алкоголем (возможна полная потеря самоконтроля).

2.4. Средства, влияющие на Н-холинорецепторы Н – холиномиметические средства.

Никотин – алкалоид, содержащийся в листьях табака, поступает в организм в процессе курения. Он приводит к активации симпатических и парасимпатических ганглиев, мозгового слоя надпочечников, нарушению функций ЦНС. В действии никотина на Н-холинорецепторы различают две фазы:

первая – характеризуется облегчением холинергической передачи возбуждения в никотиночувствительных синапсах;

вторая – угнетение этой передачи (в результате антагонизма с ацетилхолином).

В малых дозах никотин вызывает возбуждение дыхательного центра, стимулирует выделение адреналина, облегчает нервно-мышечную передачу, возбуждает ЦНС, снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), повышает артериальное давление (АД), стимулирует моторику ЖКТ. В больших дозах эффекты никотина прямо противоположны. При отравлении он может вызвать тошноту, рвоту, судороги, аритмии, коллапс.

Стимуляция мозгового слоя надпочечников и симпатических ганглиев под воздействием никотина приводит к сужению периферических сосудов, что нарушает кровообращение многих органов и тканей, к освобождению глюкозы из гликогена (гликогенолиз). Поэтому курение, начатое в подростковом возрасте, относится к факторам риска, способствующим раннему развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца.

Активация никотином парасимпатических ганглиев приводит к повышению тонуса гладкой мускулатуры бронхов, секреции бронхиальных желез и развитию патологии органов дыхания (бронхиты, пневмонии, астма). Помимо этого активация парасимпатических ганглиев увеличивает секрецию кислого желудочного сока, что в сочетании с подавлением аппетита вследствие повышения уровня глюкозы в крови усиливает факторы, агрессивно влияющие на слизистую оболочку желудка и двенадцатиперстной кишки. В ЦНС сравнительно малые дозы никотина, поступающие в организм курильщика при курении табака, вызывают ощущение эйфории и бодрости. В больших дозах никотин вызывает торможение.

Локализация Н – холинорецепторов (см. рис. 6). Чувствительность Н-холинорецепторов разной локализации к химическим соединениям неодинакова, что дает возможность получения веществ с преимущественным влиянием на вегетативные ганглии, холинорецепторы нервно-мышечных синапсов. Средства, стимулирующие Н-холинорецепторы, называют Н-холиномиметиками, а блокирующие - Н-холиноблокаторами

Цититон (0, 15% раствор цитизина – алкалоида ракитника – *Cytisus laburnum* и термонсиса – *Termopsis lanceolata*). Применяются только однократно при рефлекторной остановке дыхания (отравлениях угарным газом), механической асфиксии (утопление), асфиксии новорожденных.

Избирательно возбуждает Н – холинорецепторы каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н – холинорецепторы. В результате рефлекторно возбуждается дыхательный центр (увеличивается частота, объем дыхания) и повышается уровень АД.

Лобелин. Действует слабее цититона. Вводят только в/в. Лобелин вызывает понижение артериального давления (активация центра блуждающего нерва продолговатого мозга). В больших дозах лобелии возбуждает рвотный центр, вызывает угнетение дыхания, остановку сердца, судороги (*возбуждение клеток передней центральной извилины и передних рогов спинного мозга*).

Алкалоиды лобелин и цитизин способны проникать через ГЭБ и оказывать центральное действие. Однако эйфории они не вызывают. Подобно никотину, в высоких концентрациях они угнетают Н-холинорецепторы, что приводит к остановке дыхания и судорогам. Кроме того их используются в качестве основных компонентов препаратов, облегчающих отвыкание от курения табака (цитизин – в таблетках «Табекс», лобелин – в таблетках «Лобесил»).

препараты Никоретте



Жевательная резинка
быстрый и произвольный контроль симптомов отмены



Ингалятор
контролирует симптомы отмены у курильщиков с поведенческой зависимостью



Пластырь
длительный, постоянный и незаметный контроль симптомов отмены в течение дня

Препарат «*Никоретте*» в полной мере учитывает как физические, так и поведенческие аспекты табачной зависимости и позволяет применять наиболее гибкую схему дозирования.

Несомненно, что кроме самого никотина органотоксическими свойствами обладают и другие компоненты табачного дыма, вызывающие при системном действии (курении) массу негативных эффектов в организме человека и способствующие развитию атеросклероза, артериальной гипертензии, ИБС, язвенной болезни желудка, нарушениям функции ЦНС (в частности, ухудшению памяти) и эндокринной системы (уменьшению продукции соматотропина, гонадотропина и др.).

Курение во время беременности нарушает развитие и функцию плаценты, что приводит к абортam, выкидышам, рождению недоношенных детей, большей перинатальной смертности. Никотин выводится с молоком матери, что может вызвать у ребенка тяжелую интоксикацию и даже остановку дыхания.

2.5. Н – холиноблокаторы

1. *ганглиоблокаторы* – средства, блокирующие ганглионарные Н – холинорецепторы, холинорецепторы мозгового слоя надпочечников и каротидных клубочков

2. *периферические миорелаксанты* – средства, блокирующие передачу импульсов в нервно-мышечных синапсах.

2.5.1. Ганглиоблокаторы. В соответствии с химическим строением ганглиоблокаторы представлены двумя основными группами: *третичные амины и бисчетвертичные аммониевые соединения.*

Классификация

ГАНГЛИОБЛОКАТОРЫ. Блокируют Н - холинорецепторы, препятствуя деполяризующему действию ацетилхолина

- **Третичные амины**
(хорошо всасываются в ЖКТ и проникают через ГЭБ)

1. **Пахикарпина гидройодид**
2. **Пирилен**

- **Четвертичные амины**

(плохо всасываются в ЖКТ и не проникают через ГЭБ)

1. **Бензогексоний** (табл. по 0, 1 и 0, 25; амп. по 1 мл - 2, 5%)
2. **Пентамин** (амп. 1 и 2 мл - 5%).
3. **Гигроний**

Ганглиоблокаторы желателно назначать в условиях стационара. Применяются ганглиоблокаторы (табл. 4) при строгом соблюдении дозирования.

Фармакодинамика и применение ганглиоблокаторов

Эффекты	Применение
1. снижается артериальное и венозное давление, что ведет к улучшению кровообращения в соответствующих областях, регионах, тканях 2. расширяются периферические сосуды (<i>артериальные и венозные</i>), кровь депонируется на периферии и снижается ее приток к правому сердцу, разгружается малый круг кровообращения и уменьшается гидростатическое давление в сосудах легких и мозга («некровавое кровопускание»)	1. Спазм периферических сосудов (<i>облитерирующий эндартериит</i>) 2. Гипертонический криз (особенно, с левожелудочковой недостаточностью) 3. Острый отек легких, мозга 4. Управляемая гипотония. <i>Необходимо при выполнении операций на сердце, на крупных сосудах, на щитовидной железе, при операциях на молочной железе и др. С этой целью используют ганглиоблокаторы кратковременного действия (арфонад, гизроний), эффект которых длится 10-15 минут.</i>
3. угнетается секреция слюнных желез, желез желудка. 4. торможение моторики пищеварительного тракта	5. Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки

Побочные эффекты ганглиоблокаторов:

1. Развитие ортостатического коллапса (*при принятии вертикального положения у больного резко снижается АД - обморок, коллапс*). Для предупреждения развития этого состояния после приема ганглиоблокаторов рекомендуется 2 часа находиться в постели.

2. Запор (обстипация).

3. Задержка мочи.

4. Быстро развивается толерантность.

Меры помощи: ингаляция кислорода, перевод на искусственное дыхание, введение analeптиков и прозерина (антагонист ганглиоблокаторов), борьба с падением АД (адреномиметики, эфедрин).

2.5.2. Периферические миорелаксанты. Эти вещества угнетают активность нервно-мышечного синапса путем блокады Н – холинорецепторов, вызывая расслабление поперечнополосатой мускулатуры. Первоначально такие свойства были обнаружены у кураре, поэтому вещества этой группы называют еще *курареподобными*. Большинство курареподобных веществ плохо проникают через ГЭБ, поэтому не влияют на центральные синапсы.

Нервно-мышечный блок, вызываемый миорелаксантами, имеет не одинаковый генез. На этом основана классификация курареподобных средств. Классифицируют миорелаксанты по механизму (рис. 10) и длительности действия (рис. 11).

Антидеполяризующие миорелаксанты вызывают блокаду синапсов без предварительной деполяризации постсинаптической мембраны. В результате Н-холинорецепторы лишаются способности реагировать на обычные концентрации ацетилхолина. Это вызывает расслабление мышц без, предварительного возбуждения. Блокирующее действие препаратов этой группы устраняется большими концентрациями ацетилхолина, например антихолинэстеразными

веществами, вызывающими его накопление. Для декураризации часто применяется прозерин или его комбинация с атропином.

Деполаризующие миорелаксанты (дителин). Препарат короткого действия. Перед блокадой нервно-мышечных синапсов он возбуждает холинорецепторы, что проявляется в подергивании мышц. Дителин вызывает длительную деполаризацию постсинаптической мембраны, в результате за первоначальным возбуждением следует десенситизация холинорецепторов к медиатору ацетилхолину, т.е. синапс блокируется. Блокада, вызванная деполаризаторами, углубляется как ацетилхолином, так и антихолинэстеразными веществами.

В процессе деполаризации дителин способствует выходу ионов калия из скелетных мышц (*характерны мышечные боли*). Содержание калия в плазме крови увеличивается (гиперкалиемия), что может вызвать аритмии сердца. Дителин повышает внутриглазное давление.



Рис. 10. Классификация миорелаксантов по механизму действия

В случае ферментопатии (недостаточность бутирилхолинэстеразы), дителин слабо инактивируется и эффект его длится 1,5-2 ч. и более (опасность внезапной остановки дыхания). Для прекращения его действия необходимо переливание донорской крови здорового человека.

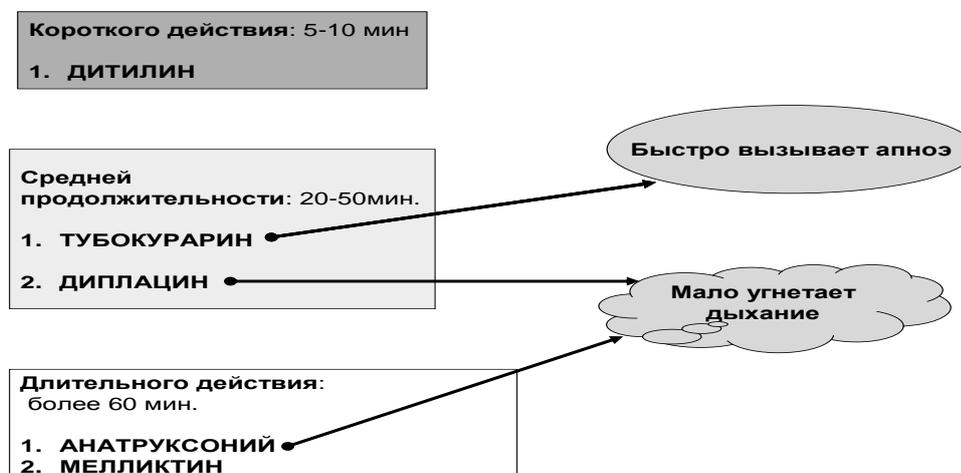


Рис. 11. Классификация миорелаксантов по длительности действия:

Применяют дитилин при интубации трахеи, бронхоскопии, вправлений вывихов и репозиции костных отломков.

Миорелаксанты с продолжительным действием применяют для расслабления скелетных мышц во время проведения операций на органах брюшной и грудной полостей. *Курареподобные вещества расслабляют мышцы в определенной последовательности. Большинство препаратов в первую очередь блокируют нервно-мышечные синапсы мышц лица и шеи, затем конечностей и туловища. Более устойчивы к действию этих веществ дыхательные мышцы. В последнюю очередь расслабляются мышцы диафрагмы и межреберные мышцы, что сопровождается остановкой дыхания.*

Обычно используют дозы, вызывающие прекращение дыхания и переходят на искусственное дыхание, поэтому применение миорелаксантов возможно только при наличии аппаратуры ИВЛ.

Глава 3. Лекарственные средства, действующие на симпатический отдел вегетативной нервной системы

3.1. Адреномиметики

Роль главного передатчика импульсов через симпатические синапсы выполняет норадреналин. Местом синтеза норадреналина является пресинаптическое окончание постганглионарных нейронов. Исходным продуктом для синтеза норадреналина является аминокислота фенилаланин, которая в печени гидролизуется и превращается в тирозин. Тирозин в аксоплазме нервного окончания окисляется в диоксифенилаланин (ДОФА) и декарбоксилируется в дофамин, который в некоторых мозговых структурах также является медиатором. С помощью особой транспортной системы дофамин переносится в везикулу, где превращается в норадреналин. Норадреналин находится в везикулах в соединении с АТФ 4:1 и комплексе с белками. Итак, полная цепочка их синтеза выглядит так: **фенилаланин – тирозин – ДОФА – дофамин – норадреналин – адреналин** (рис. 12). Лимитирующим звеном скорости синтеза ограничивает превращение аминокислоты тирозина в ДОФА. Процесс синтеза норадреналина протекает значительно медленнее, чем ацетилхолина и для него необходим достаточный запас предшественников (аминокислот).

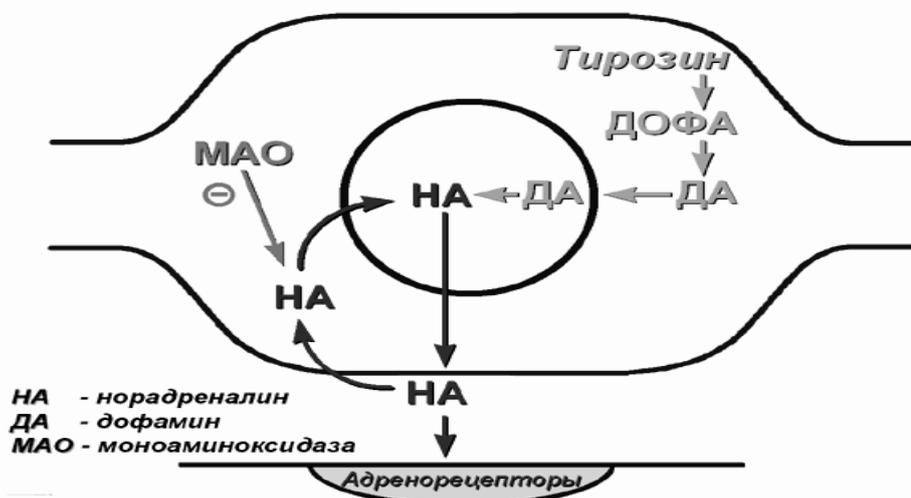


Рис. 12. Схема адренергического синапса

Волокна симпатических нервов, подходя к эффекторному (исполнительному) органу заканчиваются разветвленными окончаниями с варикозными утолщениями, где и сосредоточены везикулы с норадреналином. Под влиянием нервного импульса освобождается норадреналин, который пройдя через синаптическую щель, вступает в реакцию с постсинаптическими адренорецепторами, вызывая симпатические эффекты.

Адреналин и дофамин поступают из надпочечников в кровь и далее за счет экстранейронального захвата синапсами, также оказывают действие на адренорецепторы, подобно норадреналину, выполняя роль нейромедиатора.

Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно, т.к. за счет быстрого нейронального (обратного) захвата до 80% медиатора поступает в пресинаптические окончания и снова депонируется в везикулах (рис. 12). Такому захвату подвергается как выделившийся в синаптическую щель, так и норадреналин, циркулирующий в крови. Кроме того, в синаптической щели норадреналин и циркулирующие в крови катехоламины инактивируются ферментом катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ). В аксоплазме свободный норадреналин активируется ферментом моноаминоксидазой (МАО), локализованной в основном в митохондриях и мембранах везикул.

Ферментативная *инактивация* норадреналина за счет КОМТ и МАО протекают значительно медленнее, чем метаболизм ацетилхолина, который почти мгновенно расщепляется ацетилхолинэстеразой (АХЭ). Также, большое значение для удаления норадреналина из синаптической щели имеет нейрональный захват. Таким образом, основное различие между ацетилхолином и норадреналином, это пути и скорость их инактивации.

Адренорецепторы. В 1948 году *Ahlquist* предложил теорию существования двух типов рецепторов: α - и β . Обычно стимуляция α -рецепторов вызывает эффекты возбуждения, а стимуляция β -рецепторов сопровождается, как правило, эффектами ингибирования (торможения). Из этого правила имеются исключения. Так, в миокарде, преобладающие β -адренорецепторы являются стимулирующими по характеру. На сосуды и гладкие мышцы действие двух типов: сокращение (возбуждение) и расслабление (торможение).

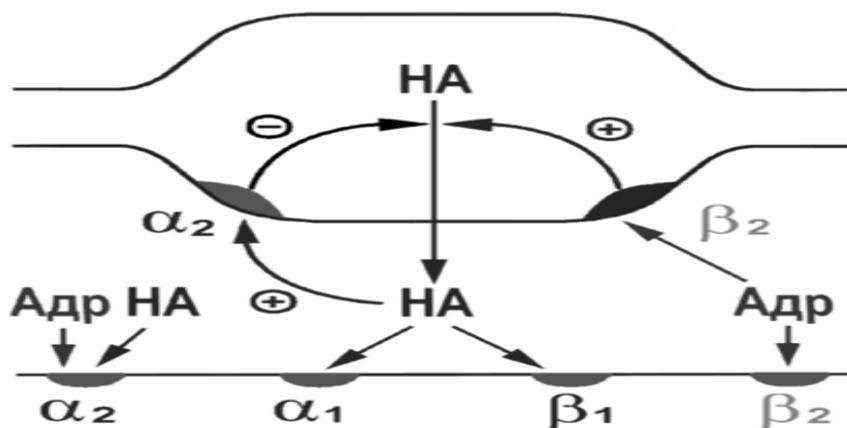


Рис. 13. Схема локализации адренорецепторов (НА – норадреналин; Адр – адреналин)

Кроме того, адренорецепторы разделяются на подтипы: α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , для которых характерна преимущественно, постсинаптическая локализация, а для α_2 и β_2 еще и пресинаптическая (рис. 13).

Основная роль *пресинаптических α_2 -адренорецепторов* заключается в их участии в системе **обратной отрицательной связи**, регулирующей освобождение норадреналина. Возбуждение этих рецепторов тормозит освобождение норадреналина из везикул синапса (рис. 13). Напротив, при возбуждении пресинаптических β_2 – адренорецепторов выделение норадреналина увеличивается.

Основные эффекты стимуляции α_2 – пресинаптических адренорецепторов:

1. расширение кровеносных сосудов;
2. расслабление гладких мышц бронхов;
3. снижение ритмической сократительной активности миометрия.

Медиатору норадреналину и его аналогам – адреналину и изадрину характерна различная степень сродства с α и β - адренорецепторами. Норадреналину свойственно наибольшее сродство к α , а также β_1 - адренорецепторами. Изадрин обладает большим сродством со всеми подтипами β - адренорецепторами. Адреналин в равной степени возбуждает α и β - адренорецепторы. Количественное соотношение (преимущественная локализация) в тканях для α и β - адренорецепторов различно (табл. 5).

Таблица 5

Эффекты возбуждения периферических постсинаптических адренорецепторов

Преимущественная локализация рецепторов	Эффекты возбуждения
α - адренорецепторы: ➤ кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек, мозга, сосуды почек и кишечника, коронарные сосуды	сужение большинства кровеносных сосудов, особенно сосудов кожи, брюшной полости и повышение АД
➤ радиальная мышца радужки глаза (<i>m. dilatator pupillae</i>)	сокращение радиальной мышцы радужки (мидриаз)
трабекулы селезенки	сокращение капсулы селезенки (<i>выброс в кровь большого количества эритроцитов – защитный характер при реакциях напряжения, вследствие гипоксии и кровопотери</i>).
матка	сокращение матки
ЖКТ	<ul style="list-style-type: none"> • снижение моторики и тонуса кишечника. • сокращение сфинктеров ЖКТ
β_1- адренорецепторы (стимулирующие): сердце (миокард)	<ul style="list-style-type: none"> • повышает силу сокращений («+» инотропный эффект); • повышает автоматизм и частоту сокращений («+» хронотропный); • улучшает проводимость («+» дромотропный); • повышает возбудимость («+» батмотропный эффект); • активация гликогенолиза (распад гликогена и гипергликемия), липолиза и распада молочной кислоты (ацидоз).

	<i>Результат: увеличение ударного и минутного объема, повышение метаболизма миокарда, увеличение потребления кислорода и снижение работы сердца.</i>
β_2 – адренорецепторы (тормозящие):	
бронхи	расширение бронхов
➤ сосуды (коронарные, мозговые, легочные, сосуды скелетных мышц)	расширение коронарных, мозговых, легочных сосудов, сосудов скелетных мышц
матка	снижение тонуса миометрия
клетки печени	стимуляция гликогенолиза (гипергликемия) и липолиза
ЖКТ	снижение моторики и тонуса кишечника

Таким образом, α – адренорецепторы вызывают преимущественно возбуждающий эффект, за исключением кишечника. β – адренорецепторы вызывают в основном тормозящий эффект, за исключением сердца (табл. 5).

Направленность действия фармакологических веществ на адренергическую синаптическую передачу может быть различной:

- 1) непосредственное воздействие на адренорецепторы;
- 2) влияние на синтез норадреналина;
- 3) нарушение депонирования норадреналина в везикулах;
- 4) влияние на выделение норадреналина из окончаний;
- 5) угнетение ферментативной инактивации норадреналина;
- 6) нарушение процесса обратного захвата норадреналина пресинаптическими окончаниями.

Средства, влияющие на передачу возбуждения в адренергических синапсах, подразделяются по типу и преимущественной локализации действия, на следующие группы (рис. 14):

1. адреномиметики прямого действия
2. адреномиметики непрямого действия (симпатомиметики)
3. адреноблокаторы
4. симпатолитики

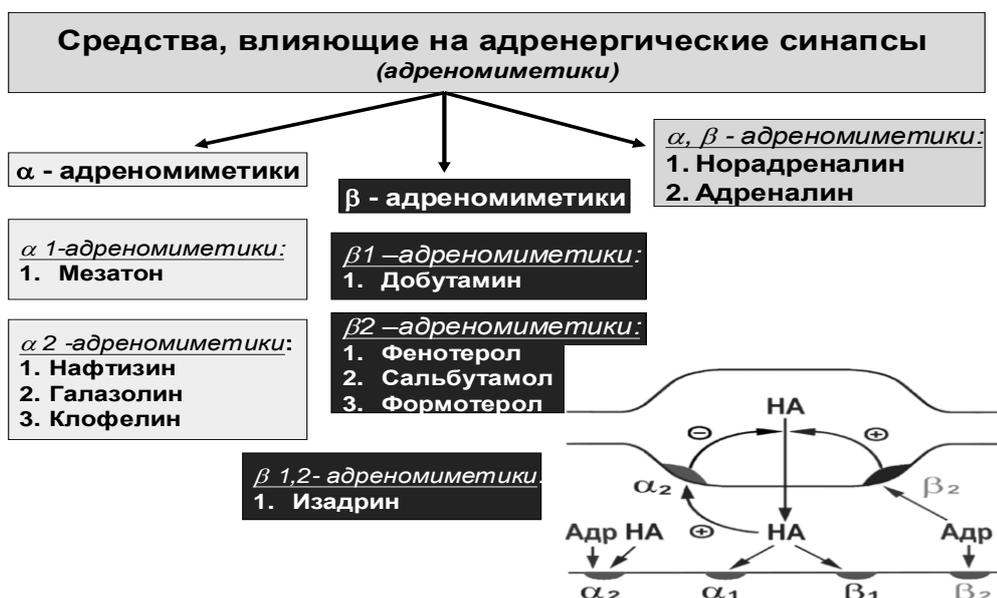


Рис. 14. Классификация адреномиметиков

Средства, возбуждающие разные типы адренорецепторов (α_1 - α_2 - β_1 - и β_2) широко используются в медицинской практике в качестве препаратов неотложной терапии (анафилактический шок, отек Квинке, остановка сердца, коллапс любой этиологии, бронхиальная астма и др.) с целью повышения тонуса симпатической иннервации.

α , β – адреномиметики.

Норадреналин. Как медиатор действует на α и β – адренорецепторы, а как лекарство преимущественно стимулирует α_1 , α_2 . Суживает кровеносные сосуды и значительно повышает артериальное давление. Применяют в/в, капельно при острой артериальной гипотонии. Нельзя применять(!) при кардиогенном (инфаркт миокарда) и геморрагическом (кровопотеря) шоке с выраженной гипотензией, так как из-за спазма микрососудов (артериол) и уменьшения микроциркуляции в еще большей степени ухудшится кровоснабжение тканей.

Адреналин. Универсальный гормон стресса. Стимулирует α и β - адренорецепторы (табл. 6). Стимулируя α_1 - рецепторы, адреналин суживает кровеносные сосуды. Одновременно адреналин стимулирует β_2 - адренорецепторы сосудов, что ведет к их расширению. Сосуды кожи, слизистых оболочек при действии адреналина обычно суживаются, сосуды скелетных мышц – расширяются. Стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, адреналин усиливает и учащает сокращения **сердца** и сердечный выброс увеличивается. Увеличение сердечного выброса и сужение сосудов ведут к повышению артериального давления. Однако, за повышением артериального давления может последовать его снижение, что связано с возбуждением β_2 -адренорецепторов сосудов (рис. 15).

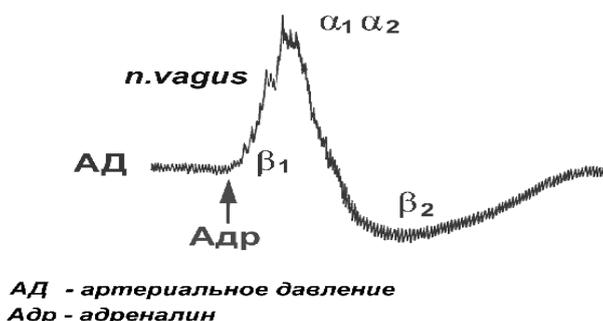


Рис. 15. Влияние адреналина на артериальное давление

Таблица 6.

Фармакодинамика и показания к применению адреналина

α - эффекты адреналина	Применение
1. сужение большинства кровеносных сосудов, особенно сосудов кожи, брюшной полости	1. Острая гипотония, коллапс, шок , в т.ч. анафилактический (связано повышением тонуса сосудов и стимулирующим влиянием на сердце. Введение в/в) 2. Добавка к растворам местных анестетиков для удлинения их эффекта и снижения
2. повышение АД.	
3. стимулирую симпатическую иннервацию радиальной мышцы радужки гла-	

<p>за - m. dilatator pupillae - адреналин расширяет зрачок (мидриаз).</p> <p>4. сокращение капсулы селезенки сопровождается выбросом в кровь большого количества эритроцитов, что носит защитный характер при реакциях напряжения (вследствие гипоксии и кровопотери).</p>	<p>всасывания (токсичности).</p> <p>3. Остановка деятельности сердца (утопление, электротравма) – <i>внутрисердечно</i>. Эффективность процедуры достигает 25%. Но иногда это единственная возможность спасти больного. Однако лучше в этом случае использовать дефибрилятор</p>
β- эффекты адреналина	Применение
<p>1. Стимулирует работу сердца (β_1):</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышает силу сокращений, т.е. увеличивает сократимость миокарда (<i>положительный инотропный эффект</i>); • повышает частоту сокращений (<i>положительный хронотропный эффект</i>); • улучшает проводимость (<i>положительный дромотропный эффект</i>); • повышает возбудимость и автоматизм (<i>положительный батмотропный эффект</i>). <p><i>В результате увеличивается ударный и минутный объемы. Это сопровождается повышением метаболизма в миокарде и увеличением потребления кислорода им, снижается эффективность работы сердца.</i></p> <p>2. Стимулирует гликогенолиз (β_2) и повышает уровень сахара в крови (гипергликемия), молочной кислоты, калия</p> <p>3. Расширение бронхов (β_2).</p> <p>4. Расширение коронарных, мозговых, легочных сосудов, сосудов скелетных мышц (β_2).</p>	<p>1. остановка сердца (утопление, электротравма) – <i>внутрисердечно после обязательного введения атропина, предотвращающего развитие аритмий</i></p> <p>2. тяжелые формы АВ - блокады сердца</p> <p>3. бронхоспазм (п/к 0,1 – 0,5 мл)</p> <p>4. гипогликемическая кома (п/к 0,3 – 0,5 мл)</p>

Побочные эффекты: тахикардия, аритмия, тремор, головная боль. При введении адреналина может возникнуть отек легких, поэтому лучше при шоках воспользоваться препаратом **добутрекс**, который избирательно стимулирует β_1 – адренорецепторы, проявляя тем самым сильное положительное инотропное действие, повышает коронарный кровоток и улучшает кровообращение.

Средства, стимулирующие преимущественно α – адренорецепторы

Мезатон (фенилэфрина гидрохлорид). Избирательный α_1 – адреномиметик. Суживает кровеносные сосуды, повышает АД и практически не действует на сердце. Отличается большей стойкостью, так как не подвергается инактивирующему действию КОМТ. Поэтому мезатон эффективен не только при парентеральном введении, но и при приеме внутрь. Применяют (внутривенно капельно в растворе глюкозы) при острой сосудистой недостаточности (гипотензии) в случае неэффективности других средств, в т.ч. глюкокортикоидов. Побочные эффекты: рефлекторная брадикардия; головная боль; тошнота.

Нафтизин, Галазолин, Тизин, Ксимелин. Являются α_2 – адреномиметиками. Вызывают более сильный сосудосуживающий эффект. Применяются местно (капли в нос) при ринитах для уменьшения отека, гиперемии, секреции слизистых оболочек носа и восстановления свободного дыхания. Нельзя назначать часто (развивается тахифилаксия) и применять длительно.



Клофелин. При резорбтивном действии значительно снижает АД, что связано со стимуляцией α_2 -адренорецепторов в ЦНС. Применяется при тяжелых формах гипертонической болезни, резистентных к другим антигипертензивным средствам, а также при гипертоническом кризе.

Побочные эффекты:

1. сильное седативное действие (сонливость, вялость), резко потенцирует действие алкоголя, с развитием амнезии и апноэ (опасное сочетание !!!);
2. сухость слизистых рта, конъюнктивы;
3. задержка жидкости в организме и запоры;
4. брадикардия;
5. резкая отмена препарата может спровоцировать развитие гипертонического криза (синдром отмены);
6. угнетение дыхания.

β – адреномиметики

Механизм стимуляции β_1 – адренорецепторов. Активация аденилатциклазы приводит к увеличению цАМФ и повышению активности протеинкиназы, которая стимулирует выход кальция из саркоплазматического ретикулума. Ио-

ны кальция, связывая тормозной комплекс тропонин-тропомиозин, способствуют взаимодействию актина и миозина.

Механизм стимуляции β_2 – адренорецепторов. В гладких мышцах активация протеинкиназы ведет к уменьшению фосфорилирования и снижению активности киназы легких цепей миозина, что приводит к *расслаблению гладких мышц*. В клетках печени протеинкиназа угнетает гликогенсинтетазу и активирует фосфорилазу, в *результате повышается гликогенолиз*.

Добутамин – β_1 - адреномиметик, кардиотоник. По структуре близок к допамину. Оказывает положительное инотропное действие на миокард, умеренно увеличивает ЧСС, увеличивает ударный и минутный объемы сердца, снижает общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) и сосудистое сопротивление малого круга кровообращения. Системное давление при этом существенно не изменяется.

Изадрин (β_1, β_2 – адреномиметик). Рекомендуется вводить ингаляционно для уменьшения опасности влияния на сердце (*развитие аритмий и ишемии миокарда*). Изадрин нельзя вдыхать более 3 раз в день. Применяется при бронхиальной астме (*ингаляционно: 0,5 % -25 ml*); при АВ блокаде, а также при синдроме Адамса-Стокса (*сублингвально по 0,005*).

Побочные эффекты: тахикардия, аритмия, тремор, артериальная гипертензия.

Селективные β_2 – адреномиметики (**фенотерол; сальбутамол; формотерол**). Расслабляют гладкие мышцы бронхов. Снижают тонус и ритмическую сократительную активность миомерия. Мало влияют на β_1 – адренорецепторы сердца.



Показания к применению: купирование и предупреждение приступов бронхиальной астмы; начинающиеся преждевременные роды или при чрезмерно бурной родовой деятельности. Побочные эффекты: тахикардия, головокружение, тремор.

Симпатомиметики – вещества, стимулирующие выделение норадреналина из окончаний симпатических (адренергических) волокон.

Эфедрин гидрохлорид. Алкалоид эфедрин содержится в листьях растения *Efedra*. Адреномиметик непрямого действия, способствует освобождению медиатора норадреналина и оказывает более слабое стимулирующее влияние непосредственно на адренорецепторы. По фармакологическим эффектам ана-

логичен адреналину, однако эффекты развиваются медленнее и продолжаются более длительно (*например, на АД в 7-10 раз*). Хорошо всасывается при приеме внутрь и проникает в ЦНС, возбуждает ее. При повторном введении эфедрина через 10-30 минут от первого введения отмечается снижение степени ответа (явление тахифилаксии).

Показания к применению:

1. артериальная гипотония, в т.ч. хроническая;
2. профилактика приступов бронхиальной астмы;
3. риниты (*местно*). Требуется осторожности закапывание растворов эфедрина в носовые ходы.
4. нарколепсия (*особое психическое состояние с повышенной сонливостью и апатией*);
5. отравления снотворными и наркотическими средствами.

Осложнения: привыкание (пристрастие), артериальная гипертензия, тахикардия, бессонница, тремор, повышенная возбудимость.

К адреномиметикам непрямого действия относится и психостимулятор **фенамин**, который в синапсах ЦНС способствует выходу из пресинаптических окончаний, как норадреналина, так и дофамина. Его периферическое адреномиметическое действие в медицине не используется.

Взаимодействия адреномиметиков

1. Не рекомендуется комбинировать адреномиметики **со средствами для наркоза** (циклопропан, фторотан) – *возможно развитие опасных для жизни нарушений сердечного ритма.*

2. Не рациональна комбинация адреномиметиков с **нейролептиками** (аминазин, тизерцин, галоперидол, дроперидол и др.), в механизме действия которых присутствует α – адреноблокирующий компонент. *Например, прессорное действие норадреналина и мезатона будет слабо выражено, а адреналин может даже усилить гипотензию.*

3. Нежелательна комбинация адреномиметиков и **трициклических антидепрессантов** (амитриптилин, имипрамин и др.), которые будут усиливать побочные эффекты адреномиметиков (тахикардия, нарушение сердечного ритма, резкий подъем АД). Например, усиление прессорного эффекта в 2-3 раза при в/в введении мезатона на фоне лечения трициклическими антидепрессантами.

4. Совместное применение адреномиметиков и **антидепрессантов - ингибиторов MAO** опасно, даже если адреномиметики используют в виде глазных капель или капель в нос. *При их совместном применении возможны резкий подъем АД, гипертермия, судороги, летальный исход.* Интервал между приемом препаратов должен быть не менее 2-х недель.

5. **Фенамин усиливает прессорный эффект норадреналина.**

6. α -адреномиметические эффекты усиливают **противопаркинсонические средства** - производные леводопы.

7. Не желательная комбинация адреномиметических средств между собой – *возможны нарушения ритма сердца, резкая гипертензия и даже летальный исход.*

3.2. Адреноблокаторы

Средства, блокирующие α и β – адренорецепторы, симпатолитики и антиадренергические средства центрального действия широко используются в практической медицине для лечения артериальной гипертензии, купирования гипертонических кризов, лечения эндартериита, болезни Рейно, феохромоцитомы, ИБС, аритмий сердца, хронической недостаточности кровообращения и других заболеваний.

Средства, блокирующие α – адренорецепторы вызывают расширение артериальных и венозных сосудов и снижают артериальное давление, в том числе, повышенное воздействием адреналина. На фоне блокады α – адренорецепторов проявляется стимулирующее влияние адреналина на β – адренорецепторы сосудов - они расширяются. На синтез норадреналина адреноблокаторы не влияют (рис.7).

Таблица 7

Эффекты блокады α – адренорецепторов

Вид, преимущественная локализация рецепторов	Эффекты блокады
α_1 постсинаптические: <i>кровеносные сосуды кожи, слизистых оболочек, мозга, сосуды брюшной области, почек, кишечника</i>	расширение артериальных и венозных сосудов и снижение АД
α_2 пресинаптические: <i>кровеносные сосуды bronхи матка</i>	➤ сужение кровеносных сосудов ➤ бронхоспазм ➤ повышение ритмической активности миометрии

Классификация α – адреноблокаторов

Неселективные (тотальные) α_1, α_2 адреноблокаторы:

1. Фентоламин
2. Тропафен
3. Дигидроэрготоксин
4. Ницерголин (сермион)

Селективные (α_1) адреноблокаторы:

1. Празозин
2. Теразозин
3. Доксазазин (кардура)

Фентоламин. Относится к синтетическим препаратам, блокирующим α_1 и α_2 – адренорецепторы. Показания к применению:

- феохромоцитомы (*при подготовке к операции, во время операции, при невозможности операции*);
- нарушение микроциркуляции в тканях и крови (*болезнь Рейно, облитерирующий эндартериит, шок, ожоговая болезнь, обезвоживание*).

Побочные эффекты: выраженная тахикардия (как результат усиленного высвобождения норадреналина вследствие блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов), ортостатическая гипотензия, заложенность носа, диарея.

Празозин (минипресс). Селективный α_1 – адреноблокатор. Оказывает выраженное гипотензивное действие до 10-12 час. По эффективности превосходит фентоламин в 10 раз. Побочные эффекты: слабая тахикардия, ортостатическая гипотензия, учащенное мочеиспускание. **Теразозин** – препарат длительного действия (до 24 ч).

Средства, блокирующие β – адренорецепторы. Являются конкурентными антагонистами изадрина. Они предупреждают и устраняют вызываемое им расширение сосудов и бронхов, ускорение и усиление сокращений сердца, изменение тканевого обмена (табл. 8).

Механизм блокирующего действия β – адренорецепторов состоит в ингибировании активности мембранного фермента аденилатциклазы и снижению продукции цАМФ в клетке. Блокирование β – адренорецепторов уменьшает реакцию сердца на симпатическую импульсацию, особенно при физической и эмоциональной нагрузке. В результате устраняется тахикардия, снижается сила сердечных сокращений, минутный объем крови и снижается потребность миокарда в кислороде.

Таблица 8

Эффекты блокады β – адренорецепторов

Вид и локализация рецепторов	Эффекты блокады
<p>β_1 (стимулирующие). <u>Преимущественная локализация:</u> ➤ сердце</p>	<p>➤ угнетают деятельность сердца (отрицательное инотропное действие, брадикардия, нарушения АВ-проводения, угнетение автоматизма) ➤ уменьшают секрецию ренина</p>
<p>β_2 (тормозные) <u>Преимущественная локализация:</u> ➤ бронхи ➤ сосуды скелетных мышц, легочные, мозговые и коронарные сосуды ➤ матка ➤ обменные процессы</p>	<p>➤ повышение тонуса бронхов ➤ сужение кровеносных сосудов ➤ повышение сократительной активности миомерия ➤ гипогликемия</p>

Классифицируются бета-блокаторы по действию на различные типы β – адренорецепторов (рис. 15) и длительности действия (рис. 16). Необходимо отметить, что существуют препараты с внутренней симпатомиметической активностью (СМА), которые проявляют адреномиметические свойства при сниженной активности симпатической нервной системы. Напротив, при повышенном тонусе симпатической нервной системы - ослабляют эффекты адреналина и норадреналина и в меньшей степени ослабляют деятельность сердца (мало влияют на ЧСС в покое и проявляют свое действие в основном при физической нагрузке).

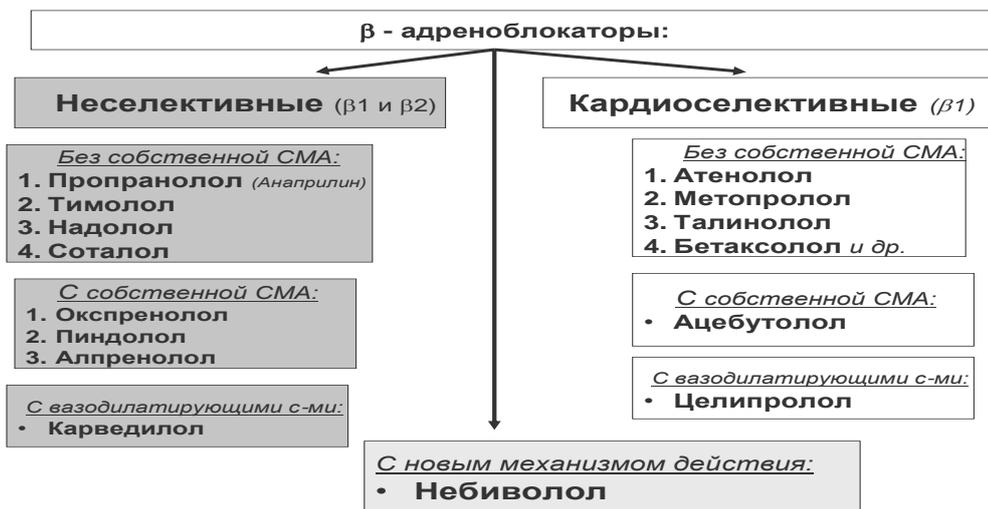


Рис. 15. Классификация бета-блокаторов

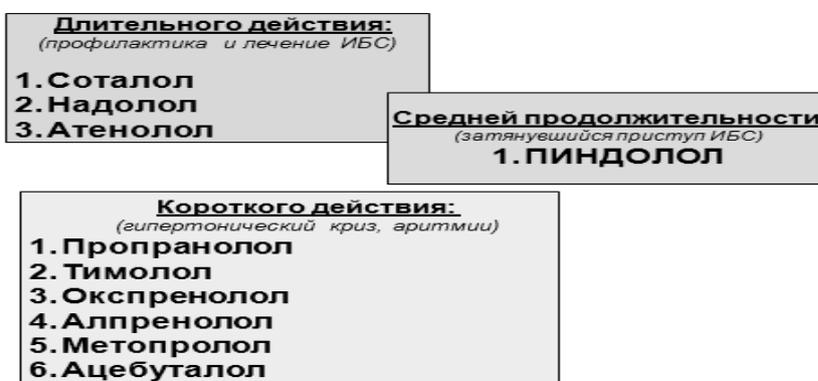
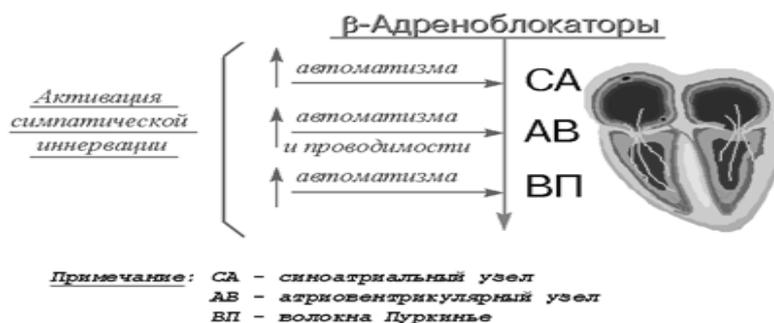


Рис. 16. Классификация бета-блокаторов по длительности действия

Основные эффекты бета-блокаторов:

1. Антиангинальный. β-адrenoблокаторы относят сегодня к антиангинальным препаратам I-го ряда, наряду с нитратами (нитроглицерин и др.) и антагонистами кальция (нифедипин и др.);
2. Антигипертензивный. β-адrenoблокаторы относятся к гипотензивным препаратам I-го ряда, наряду с диуретиками, ингибиторами АПФ, блокаторами ангиотензиновых (AT₁) рецепторов;
3. Антиаритмический. Такие препараты как пропранолол, окспренолол, пиндолол относятся к III группе современных антиаритмических средств.

Механизм противоаритмического действия β-адrenoблокаторов



Показания к применению:

1. инфаркт миокарда и стенокардия (*уменьшается работа сердца и потребление миокардом кислорода*);
2. сердечная недостаточность (*уменьшают симпатическую активацию*);
3. лечение тахиаритмий, в т.ч., обусловленных тиреотоксикозом (*уменьшают стимуляцию водителей ритма*). Максимальный терапевтический эффект (*уменьшение ЧСС, сердечного индекса и АД*) отмечается через 2–3 недели;
4. гипертоническая болезнь, особенно при тяжелой почечной недостаточности (*снижают сердечный выброс и ЧСС*). Гипотензивный эффект анаприлина усиливается при сочетании его с тиазидными диуретиками, симпатолитиками.
5. профилактика мигрени;
6. синдром отмены алкоголя и опиатов.

Побочные эффекты β - адреноблокаторов:

- выраженная брадикардия, атриовентрикулярная блокада;
- сердечная недостаточность (*особенно у больных с заболеванием сердца, вследствие прямого кардиодепрессивного действия*);

- ортостатическая гипотония;
- бронхоспазм;
- «синдром отмены»: *характеризуется усилением симптомов ИБС, аритмии и ГБ в ближайшие дни после отмены препарата. Причины: повышение чувствительности β -рецепторов к катехоламинам, повышение уровня свободного трийодтиронина, повышение агрегации тромбоцитов, повышение работы сердца и потребления миокардом кислорода. Поэтому дозу препарата снижают постепенно уменьшают физические нагрузки. Синдрома «отмены» следует опасаться при использовании β – адреноблокаторов в течение 1-3-х месяцев.*

- депрессия, бессонница, ухудшение памяти, утомляемость, мышечная слабость;
- гипогликемия (*например, анаприлин пролонгирует лекарственную гипогликемию*);
- нарушение потенции;
- на ранних сроках беременности обладают тератогенными свойствами, а на поздних ее сроках, снижают чувствительность матки и ослабляют родовую деятельность.

3.3. Симпатолитики (резерпин, октадин, орнид)

Резерпин (*рауседил*). Уменьшает уровень катехоламинов и серотонина в ЦНС, что приводит к угнетению функции мозга и даже к психической депрессии. Он вызывает также седативный и слабый антипсихотический эффект.

Механизм действия. Нарушает вход дофамина в везикулы и блокирует выделение НА. Кроме того, препятствует его обратному захвату (количество НА в синапсах сердца, сосудов, головном мозге и других органах уменьшается).

Основной фармакологический эффект – постепенно развивающееся (в течение нескольких дней) стойкое снижение АД. Назначают при всех формах гипертонии. Курс лечения в среднем составляет 4 недели. Устойчивый антигипертензивный эффект резерпина наступает на второй неделе. Резерпин не снижает тонус вен, поэтому не дает ортостатических реакций.

Октадин. В отличие от резерпина не проникает в ЦНС и не вызывает ее угнетения. Долго остается в окончаниях симпатических нервов ($T_{1/2}$ 5-10 суток). Применяют в качестве гипотензивного средства. Максимальный антигипертензивный эффект развивается через 4 часа после перорального приема. Стойкое терапевтическое действие возникает через 5-8 дней.

Механизм действия. Октадин препятствует в синапсе обратному захвату норадреналина. Вытесняет депонированный медиатор из везикул в цитоплазму, где его инактивирует MAO, и содержание норадреналина значительно уменьшается. В результате истощения запасов катехоламинов ослабляется функция симпатической системы.

Побочные эффекты симпатолитиков:

1. ортостатическая гипотония
2. чрезмерный седативный эффект (сонливость);
3. нейролептический эффект (*психическая депрессия в результате истощения запасов серотонина, катехоламинов и дофамина в ЦНС*);
4. усиление секреции и моторики ЖКТ (*спазмы, диарея*). Резерпин, вызывающий истощение запасов катехоламинов в тканях способствует вызвать значительные деструктивные язвенные поражения слизистой оболочки желудка.
5. выраженная брадикардия (*в связи с повышенным освобождением ацетилхолина из окончаний холинэргических волокон и снижением активности катехоламинов*);
6. набухание слизистой оболочки носа и затруднение дыхания (*результат освобождения гистамина и повышения проницаемости сосудистой стенки*);
7. нарушения половой функции.

Глава 4. Локализация и функция нейромедиаторных систем в ЦНС

Нарушения медиации лежат в основе возникновения и развития многих психических и нервных болезней. Существует огромное количество нейротропных средств, влияющих на центральную нервную систему. Основной «мишенью» их воздействия являются нейромедиаторные системы мозга. Эти препараты уменьшают восприятие болевых ощущений, способствуют наступлению сна, оказывают противосудорожное действие, влияют на психическое состояние и эмоции. В ЦНС выделяют несколько нейромедиаторных систем: моноаминергическую, холинэргическую, ГАМК-эргическую и др. Известно, что к группе моноаминов относятся такие вещества как дофамин, норадреналин, серотонин, гистамин, которые могут выполнять роль медиатора в моноаминергических нейронах. Моноамины играют важную роль в ре-

гуляции висцеральных функций ЦНС, ее интегративных функций (память, обучение, поведение и т.д.).

4.1. Норадреналинергическая система. Основной медиатор – норадреналин. Преимущественное расположение нейронов (рис. 17):

- ствол мозга (в основном голубое пятно);
- гиппокамп;
- гипоталамус;
- мозжечок;
- продолговатый мозг (латеральные ядра);
- спинной мозг.

Наибольший интерес представляет голубое пятно, так как оно содержит около 45% норадренергических нейронов мозга. Связи многочисленных нейронов голубого пятна достигают практически всех отделов ЦНС: коры больших полушарий, лимбической системы, таламуса, гипоталамуса, спинного мозга. В голубом пятне доминируют α_2 – адренорецепторы, которые регулируют процесс высвобождения медиатора в синаптическую щель, а также уменьшают образование цАМФ, в отличие от β – адренорецепторов, которые активируют синтез цАМФ.

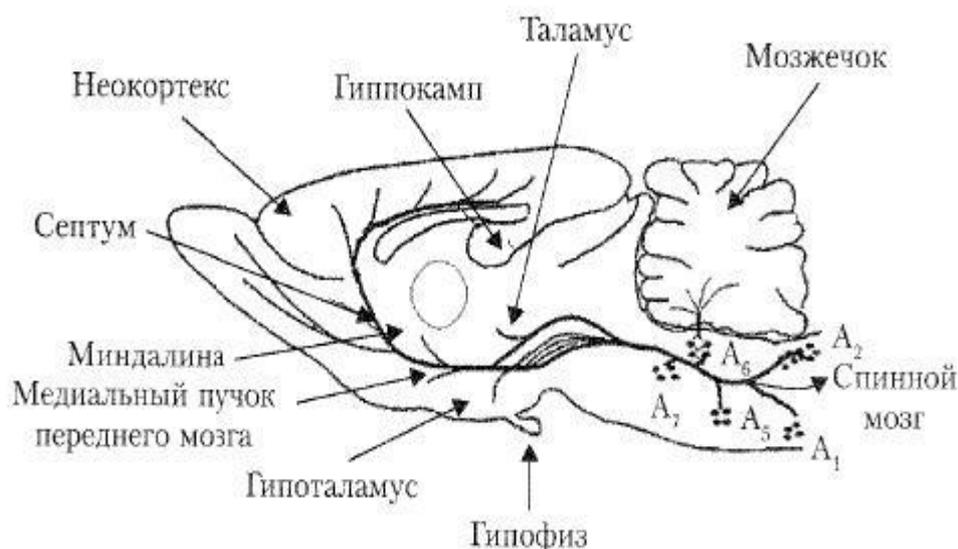


Рис. 17. Распределение норадренергических нейронов в мозге (Stanford S., 2001).
A1 – A7 – норадренергические ядра моста и продолговатого мозга; A6 – голубое пятно

β – адренорецепторы в мозге имеют различное распределение. Так, в неокортексе около 60% составляют β_1 – адренорецепторы, а в мозжечке преимущественно β_2 – адренорецепторы. Однако трудностью является определить электрофизиологические изменения, возникающие в результате активации β – адренорецепторов. Считается, что возбуждение β – адренорецепторов в ЦНС приводит к увеличению ее возбудимости и реактивности.

В ЦНС норадреналин участвует в процессах регуляции функционального состояния, двигательной активности, внимания, эмоционального поведения, а

также обеспечивает вегетативные проявления большинства эмоциональных реакций. С адренергической системой связаны преимущественно стимулирующие влияния, например на цикл «сон-бодрствование», специфические процессы (внимание и бдительность), а также регуляция эмоционального состояния (например, чрезмерная стимуляция вызывает состояния тревоги, страха). Недостаточность норадренергической передачи приводит к депрессии.

Центральное действие многих нейротропных веществ связано с влиянием на процессы синтеза, депонирования и обратный захват норадреналина. Например, введение предшественника норадреналина L-ДОФА приводит к увеличению активности норадренергической системы, что вызывает повышение двигательной активности. Блокаторы синтеза норадреналина (метилдофа, дисульфiram) понижают активность норадренергической системы мозга и резко снижают возбуждение ЦНС. Угнетают обратный захват норадреналина – трициклические антидепрессанты (*амитриптилин*).

Стимуляторами адренергических рецепторов ЦНС являются такие лекарственные средства, как психостимуляторы (*фенамин, кофеин, эфедрин*), анорексигенные средства (*фепранон, ксеникал*) и др.

4.2. Дофаминергическая система. Дофамин – предшественник норадреналина во всех периферических и центральных нейронах. Образовавшийся дофамин депонируется в везикулах. После выделения в синаптическую щель, как и норадреналин, разрушается с помощью катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминоксидазы (МАО), причем в дофаминергических нейронах выраженной активностью обладает подтип МАО_B.

Сконцентрированы преимущественно в заднем мозге, а также – черной субстанции (*пигмент – нейромеланин придает черный цвет нейронам*). Комплекс нейронов черной субстанции образуют *нигростриатную, мезокортикальную, и мезолимбическую* систему мозга (рис. 18).

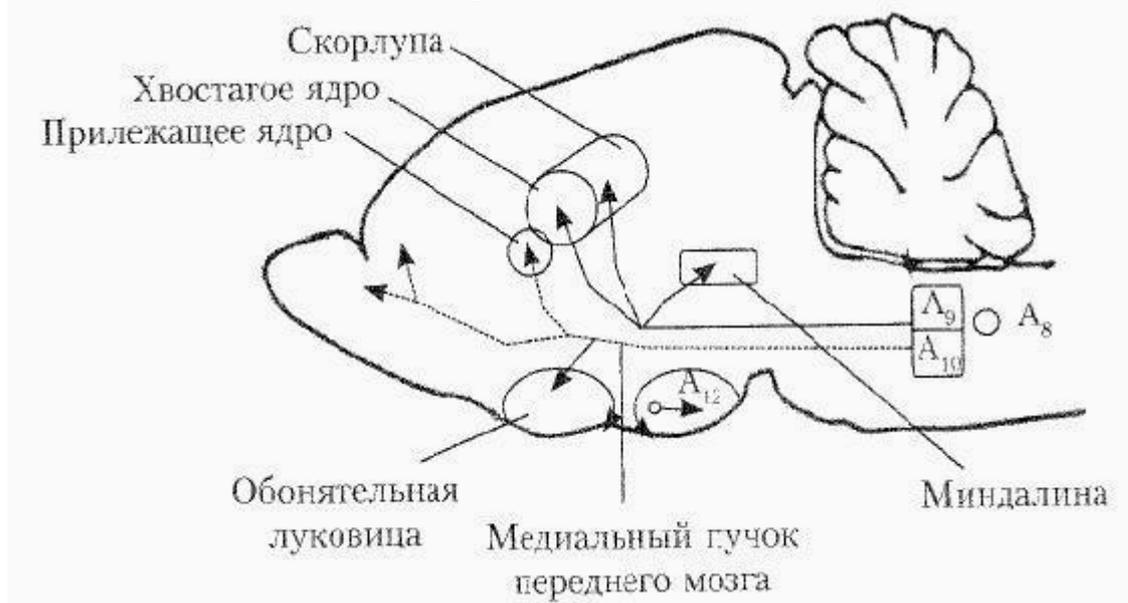


Рис. 18. Дофаминергические ядра и основные дофаминергические пути (Webster R., 2001):

Основные типы дофаминовых рецепторов – **D₁, D₂, D₃, D₄, D₅**. Дофаминовые рецепторы сопряжены с аденилатциклазой, которая участвует в синтезе вторичного мессенджера – цАМФ.

При этом **D₁** и **D₅** – рецепторы активируют аденилатциклазу и вызывают постсинаптическое торможение. **D₂** -, **D₃** -и **D₄** угнетают аденилатциклазу, что приводит к пре- и постсинаптическому торможению.

В синапсах дофаминовые рецепторы располагаются как пост-, так и пре-синаптически и при этом контролировать высвобождение не только дофамина, но и норадреналина, ацетилхолина. Поэтому, **D₁** (**D₅**) – вызывает постсинаптическое торможение, а группа **D₂** (**D₃₋₄**) пре- и постсинаптическое торможение.

Усиление функции дофаминергических синапсов может стать причиной психозов. От состояния данной системы зависит центральная регуляция двигательной активности, поведенческие и психические функции, а также продукция гормонов гипофиза, функция центра рвоты.

Лекарственные препараты – активаторы D рецепторов: противопаркинсонические средства (*бромокриптин*), психостимуляторы (*фенамин*)

Лекарственные средства, снижающие активность дофаминергической системы (блокаторы D рецепторов): антипсихотические (аминазин и др.) при лечении шизофрении, противорвотные (*эглонил, церукал, домперидон = мотилиум*).

4.3. Серотонинергическая система. Основной медиатор – серотонин или 5 – гидрокситриптамин (5НТ). Источник его синтеза является аминокислота триптофан, поступающая в организм с пищей, где под влиянием ферментов из него образуется 5-гидрокситриптофан (5НТР), а затем 5-гидрокситриптамин (серотонин). Разрушение серотонина в тканях происходит под влиянием моноаминоксидазы типа МАО_А. Обратный захват серотонина блокирует антидепрессант *флуоксетин*.

Существует 7 типов серотониновых рецепторов: **5-НТ₁**, **5-НТ₂**, и т.д. Серотониновые рецепторы широко распространены в мозге. Преимущественная локализация: *продолговатый мозг, лимбическая система, гиппокамп, стриатум, кора* (рис. 19). Серотонинергическая система контролирует и участвует в реализации многих функций ЦНС:

- регуляция циклов «сна – бодрствование»,
- психические функции, проведения, настроения, памяти,
- регуляция аппетита,
- возбудимости мотонейронов спинного мозга,
- регуляция вегетативных функций,
- регуляция болевой чувствительности (ноцицепции),
- центральная терморегуляция,
- регуляция продукции гормонов гипофиза.

5HT_{1A} – рецепторы. Значительная плотность их расположения обнаружена в гиппокампе. Их активация сопровождается уменьшением тревоги. Агонистами 5-HT₁ рецепторов являются анксиолитики (**буспирон**).

5HT_{1B} – рецепторы. Присутствуют в серотонинергических нейронах базальных ганглиев, стриатума, коры. Их возбуждение приводит к уменьшенному высвобождению 5HT, а также они регулируют высвобождение других нейротрансмиттеров (дофамина, норадреналина, глутамата).

5HT_{2A} – рецепторы локализованы преимущественно в коре и базальных ганглиях. Их активация приводит к возбуждению нейронов. Агонистом этих рецепторов является галлюциноген LSD (диэтиламид лизергиновой кислоты). Лекарственные препараты – антагонисты 5HT_{2A} – рецепторов, это нейролептики азалепин, клозапин и др.

5HT_{2C} – рецепторы находятся в гипоталамусе, миндалине и мозжечке. Стимуляция их снижает потребность в пище.

5HT₃ – рецепторы локализуются преимущественно в коре головного мозга, стволе, миндалине, гиппокампе. Их активация способствует высвобождению в соответствующих синапсах дофамина, ГАМК, ацетилхолина, норадреналина. Антагонистом 5-HT₃ – рецепторов является современный противорвотный препарат **ондансетрон (зофран)**.

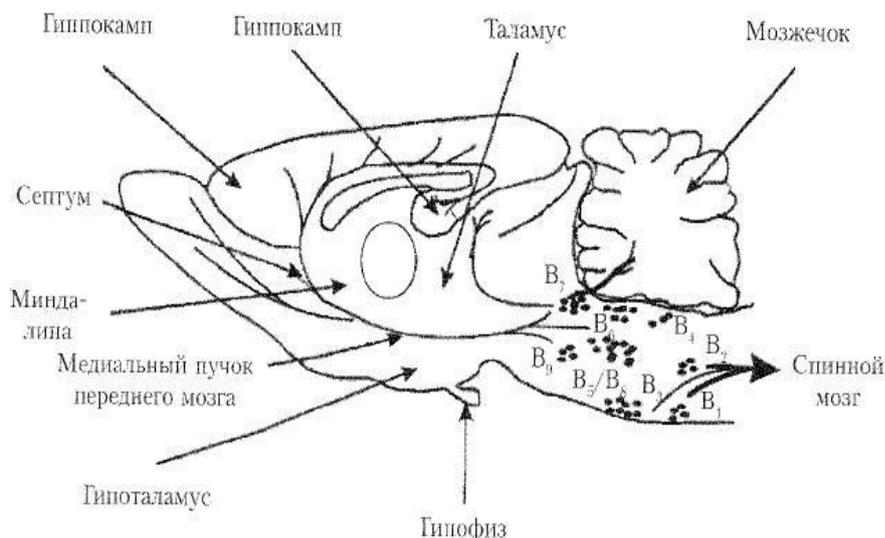


Рис. 19. Серотонинергические ядра и серотонинергические структуры мозга

(Stanford S. C., 2001).

B₁ – B₄ - «нижняя» группа ядер шва; B₅ – B₉ - «верхняя» группа ядер шва

5HT₄ – рецепторы. Препараты - агонисты способствуют активации когнитивных процессов в ЦНС (ноотропы, актопротекторы).

5HT₆ – рецепторы обнаружены в коре, миндалине, стриатуме. Многие антипсихотические вещества (нейролептики) и некоторые антидепрессанты являются антагонистами 5HT₆ – рецепторов.

5HT₇ – рецепторы. Плотность расположения наиболее высока в гипоталамусе, таламусе и гиппокампе. Они принимают участие в синхронизации циркадных ритмов «день-ночь».

4.4. Холинергическая система. Наиболее богатыми холинергическими структурами являются вставочные нейроны хвостатого ядра и латерального желудочка (рис. 20).



Рис. 20. Холинергические структуры и холинергические пути (Webster R.A., 2001).

1 – базальное ядро; 2 – ядро диагональной связки; 3 – медиальное ядро перегородки; 4 – магноцеллюлярное ядро; 5 – латеральное дорсальное ядро; 6 – тегментальное ядро

Холинергическая система мозга участвует в таких функциях как память, регуляция сложных двигательных реакций, в частности механизма инициации движений, двигательных стереотипов, регуляция уровня бодрствования и внимания.

Многие медиаторы участвуют в регуляции сна и поддержании сознания. Однако ацетилхолин играет существенную роль в формировании парадоксальной фазы сна.

Холинергическая система тесно сопряжена с дофаминергической. Возбуждение Н-холинорецепторов повышает активность дофаминергических нейронов черной субстанции (*мезолимбических и мезокортикальных путей*), что лежит в основе привыкания и психической зависимости к никотину при курении. В тоже время в холинергической системе *стриатума* ацетилхолин тормозит высвобождение дофамина и наоборот. Разнонаправленное влияние ацетилхолина и дофамина объясняет эффективность М – холиноблокаторов в лечении болезни Паркинсона.

Кроме того, при блокаде М – холинорецепторов ретикулярной формации, уменьшается ее активирующее влияние на вышележащие центры гипоталамической области. Вероятно, этим объясняется защитное действие центральных М – холинолитиков *амизила и метамизила* на развитие нейрогенных и стрессорных дистрофий слизистой желудка и сердечной мышцы.

4.5. Нейромедиаторные аминокислоты (*ГАМК, глицин, L - глутамат, L - аспартат, β - аланин*)

4.5.1. Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК). Как медиатор имеется в 50% всех нервных окончаний мозга. Широкое распространение ГАМК – ер-

гических синапсов свидетельствует о важности процессов торможения для нормального функционирования ЦНС.

Синтез ГАМК происходит путем декарбоксилирования глутамата под действием глутаматдегидрогеназы. После выделения в синаптическую щель ГАМК после взаимодействия с рецепторами транспортируется в глиальные клетки. Здесь она превращается в глутамат, а затем в глутамин, который возвращается в нейроны и служит предшественником для синтеза новых молекул нейромедиатора. ГАМК, по своей основной функции – тормозной медиатор. Блокирует постсинаптическую мембрану и снижает нейрональную активность клетки. С участием ГАМК работают механизмы обработки информации.

Различают два типа ГАМК-рецепторов: ГАМК_A ГАМК_B. Расположены пре- и постсинаптически. Постсинаптический ГАМК_A – рецептор связан в единый макрорецепторный комплекс с бензодиазепиновым и частично с барбитуровым рецепторами (*агонисты ГАМК_A*).

ГАМК_A – рецептор регулирует проницаемость ионофоров для ионов хлора (*повышается хлорная проницаемость с гиперполяризацией и возникает выраженный тормозной, угнетающий эффект*). Действие ГАМК на пресинаптический ГАМК_A – рецептор приводит к выходу хлора с развитием деполяризации, которая угнетает передачу с афферентных окончаний. ГАМК_A-рецептор состоит из четырех субъединиц (α , β , γ и δ), комбинации которых обеспечивают активацию Cl-канала и модулирование рецептора барбитуратами и бензодиазепинами. Время существования хлорного канала в открытом состоянии удлиняют лекарственные препараты - стимуляторы ГАМК_A – рецепторов: бензодиазепины (*феназепам, диазепам* и др.) и барбитураты (*фенобарбитал, амобарбитал* и др.). Существует антагонист бензодиазепинов – *флумазенил*

Также могут модулировать ГАМК_A-рецепторы эндогенные стероиды (*прогестерон*). Их уровень изменяется при стрессе и во время менструального цикла.

4.5.2. Глицин – тормозной медиатор ЦНС и серого вещества спинного мозга. Механизм действия аналогичный ГАМК (*также увеличивает проницаемость мембраны для ионов хлора, вызывая ее гиперполяризацию, что сопровождается тормозным эффектом*). Глицин играет ключевую роль в рефлекс-ах спинного мозга, вызывая реципрокное торможение мотонейронов через вставочные интернейроны (клетки Реншоу). На глициновые рецепторы не оказывают влияния бензодиазепины и барбитураты. Глициновые рецепторы блокируются стрихнином, с появлением судорожного эффекта.

Подобно глицину действует β - *аланин*, но эффекты не блокируются стрихнином.

4.5.3. L-глутаминовая кислота (глутамат) – главный возбуждающий нейромедиатор в мозге, а также предшественник других аминокислот, в частности ГАМК. Обнаруживается во всех отделах ЦНС. В качестве медиатора по афферентным волокнам глутамат участвует в передаче зрительных, слуховых, тактильных и болевых сигналов. Важная особенность NMDA-рецепторов глутамата их чувствительность к концентрации водородных ионов. Частота открывания ионных каналов снижается по мере возрастания концентрации ионов водорода, т.е. при pH 6,0 активация рецептора оказывается почти полностью

подавленной. Нарушение глутаматергической медиации лежит в основе некоторых патологических состояний нервной системы, например эпилепсии.

4.5.4. Аспарагиновая кислота. Как нейромедиатор возбуждающих интернейронов наиболее широко распространена в среднем мозге и сером веществе спинного мозга. Необходимо отметить, что высокое содержание возбуждающих аминокислот (*глутамата и аспартата*) токсично для нервной ткани. Их большое количество приводит к увеличению концентрации Ca^{2+} в клетках, повышается осмотическое давление, что ведет к набуханию и гибели нейронов. Кроме того, рост содержания Ca^{2+} в клетках приводит к активации киназ и фосфолипаз, что приводит к увеличению протеолитической и липолитической активности. Эти процессы, получившие название реакции «эксайтотоксичности» (exitotoxicity) - начальная ступень в гибели нейрональных и глиальных клеток при острых сосудистых нарушениях мозга и, возможно, при нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, паркинсонизм).

4.6. Гистаминергическая система

Выделяют гистаминовые H_1 , H_2 , H_3 - рецепторы. H_3 - рецепторы, регулируют образование и высвобождение гистамина в различных отделах ЦНС. Доказано участие гистамина в регуляции многих функций ЦНС, а именно:

1. в регуляции процесса «сон-бодрствование». Например антагонисты H_1 - рецепторов *димедрол, тавегил, дипразин* и др. обладают седативным и снотворным действием;

1. в развитии эпилептических судорог (антагонист H_3 - рецепторов – *клозапин*);

2. в регуляции процессов обучения, запоминания, мыслительной деятельности;

3. в регуляции продукции ряда других нейромедиаторов (АХ, ГАМК, дофамина, серотонина, НА, глутамина);

4.7. Пуринергическая система

В ЦНС и периферической системах обнаружены пуринергические нейроны. Нейромодуляторами являются пуриновые нуклеотиды (АТФ, АДФ, цАМФ) и **аденозин** (*аденин + рибоза*). Пуриновый нуклеозид аденозин – компонент нуклеиновых кислот и нуклеотидов. Под влиянием аденозиндезаминазы аденозин превращается в инозин. Аденозин – хорошо известный нейромодулятор, обладающий протекторными для мозга свойствами при различных патологических состояниях.

В отличие от других нейромедиаторов аденозин и АТФ синтезируются не только в пуринергических нервных окончаниях, но и непосредственно в тканях и, особенно в эндотелии сосудов. При гипоксии образование в тканях аденозина возрастает в 100 и более раз.

Пуриновые рецепторы (Р) обнаружены как в ЦНС, так и в периферической нервной системе (иннервируют сердце, кровеносные сосуды, почки, желудок, кишечник, жировую клетчатку). По чувствительности к аденозину они подразделяются на A_1 - и A_2 – рецепторы, которые локализованы преимущественно пресинаптически.

Стимуляция A_1 сопровождается ингибированием аденилатциклазы и снижением уровня цАМФ, что вызывает брадикардию, замедление проведения

в AV узле, сужение сосудов в клубочках почек и снижение фильтрации, торможение секреции ренина. В ЦНС происходит торможение выделения нейромедиаторов: ацетилхолина, НА, дофамина, серотонина, ГАМК и возбуждающих аминокислот (аспарагинат и глутамат), что приводит к угнетению ЦНС, подавлению судорог.

Антагонистами рецепторов являются метилксантины (*кофеин, эуфиллин* и др.), которые стимулируют ЦНС. Кофеин, ослабляя или устраняя тормозящее влияние аденозина, улучшает функционирование высших отделов головного мозга, устраняет утомление, сонливость, повышая умственную работоспособность, а также активизирует центры дыхания и сосудодвигательный центр (повышает артериальное давление). Теофиллин не влияет на высшие отделы ЦНС, но повышает возбудимость структур, регулирующих дыхание.

Стимуляция A_2 - сопровождается активацией аденилатциклазы и увеличением уровня цАМФ: расширение артериальных сосудов, торможение агрегации тромбоцитов.

4.8. Нейропептиды

К настоящему времени описано более тысячи нейропептидов. Они играют важную роль в деятельности ЦНС, выполняя сложные межклеточные взаимодействия и выступают в качестве *нейрогормонов, нейротрансммиттеров, нейромодуляторов*.

В качестве *нейромодуляторов* выступают нейропептиды: *тиролиберин, кортиколиберин, холецистокинин, ангиотензин, нейротензин, брадикинин, вазопрессин, окситоцин* и др. Значительно меньшее число нейропептидов отвечают критериям *нейромедиаторов*. К ним относятся *вещество соматостатин, вазоактивный интестинальный пептид (ВИП), нейропептид Y, люлиберин*.

Некоторые нейропептиды обладают **нейрогормональной** функцией: *вазопрессин, окситоцин, нейротензин, холецистокинин, соматостатин, тиреотропный гормон* и др. Такую же роль выполняют нейропептиды, вырабатываемые нейронами гипоталамуса, так называемые *рилизинг-гормоны*, стимулирующие высвобождение тропных гормонов передней доли гипофиза.

Особый интерес представляют нейропептиды, составляющие группу *эндогенных опиоидов*, обладающих свойствами морфина. Они получили название эндорфинов и энкефалинов. К ним относятся α , β и γ – эндорфины, метионин-эндорфин, лейкин-эндорфин. В свою очередь, различают несколько типов опиоидных рецепторов: *мю-, дельта-, каппа-, сигма -, эпсилон*. Экзогенные или эндогенные лиганды при взаимодействии с этими рецепторами вызывают соответствующий физиологический эффект: анальгезию, эйфорию, стимулируют эмоциональное поведение и двигательную активность и т.д.

Соматостатин (ингибитор выброса гормона роста) широко распространен в ЦНС. Высокий его уровень обнаружен в коре, гиппокампе, миндалине, спинном мозге. Играет важную роль в процессах восприятия боли, воспалительных процессах, в регуляции эмоционального состояния (тревога, стресс, депрессивные состояния). Его рассматривают как тормозной нейропептид.

Холецистокинин. Как медиатор, также широко распространен в ЦНС и обнаружен в гиппокампе, гипоталамусе, стволе мозга. Его высокий уровень выявлен в коре головного мозга, гиппокампе, черной субстанции. В спинном мозге и стволе мозга является физиологическим антагонистом морфина. Повышение уровня холецистокинина в мозге сопровождается тревогой и паническими реакциями.

Глава 5. Виды и причины нарушений сна. Снотворные и противосудорожные средства. Средства для наркоза.

5.1. Средства, применяемые при нарушениях сна

В настоящее время нарушениями сна страдает более трети населения промышленно развитых стран. Снотворные средства используются для коррекции бессонницы, которая может стать первопричиной многих заболеваний (язвенной болезни желудка, гипертонической болезни, ИБС, неврозов и др.), а также их применяют при нейровегетативных расстройствах и судорожных реакциях.

В последние десятилетия в мире наблюдается значительный рост нервно-психических расстройств (психологические инсомнии), очевидно вследствие различных природных стихий, техногенных аварий, терактов, миграции населения, социально-бытовой неустроенности семей и др.

Коррекция бессонницы, становится в ряд важнейших задач современной медицины, выполнимой только при условиях всестороннего знания аспектов инсомний, а также лекарственных средств, применяемых для их коррекции. Однако врачу необходимо помнить, что при применении снотворных средств возможно развитие привыкания и лекарственной зависимости, поэтому период их систематического применения должен быть ограничен.

Сон - жизненно важное состояние мозговой деятельности, представляющее собой фазу двуединого цикла «бодрствование – сон». Его можно представить как состояние с циклически наступающим отключением сознания, сочетающимся с неподвижностью. Недостаток ночного сна (инсомния) может вызывать излишнюю сонливость днем.

Таблица 9

Периоды сна	
Медленный сон (80-90 минут)	Быстрый парадоксальный сон (15-20 мин)
<ul style="list-style-type: none"> • наблюдается медленное движение глазных яблок • АД не меняется либо снижено • мышцы умеренно расслаблены • возрастает тонус парасимпатических центров <p>повышается уровень эндогенных веществ, обладающих гипногенной активностью («дельта» пептид сна, серотонин др.)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • сопровождается быстрым движением глазных яблок • богат сновидениями • повышается мозговой кровоток • увеличивается ЧСС <p>повышается симпатический тонус</p>

За 8 часов ночного сна сменяются 5 медленноволновых и 5 парадоксальных периодов (табл. 9). Барбитураты укорачивают периоды парадоксального сна и увеличивают длительность медленноволновой фазы сна. Бензодиазепины существенно не влияют на структуру сна, они лишь незначительно укорачивают фазу парадоксального сна.

Недостаточность сна в виде бессонницы грозит различными нарушениями психики (нервозность, депрессии), развитием сердечнососудистых заболеваний (аритмии, стенокардия), склонностью к ранним инсультам и инфарктам, сильными приступами головных болей, ухудшением зрения, временной импотенцией, снижением работоспособности (*опасно вождение автотранспорта, работа на высоте и т.д.*).

Классификация расстройств сна

1. **Пресомния** – расстройство, связанное с трудностями начала засыпания (невозможность заснуть в течение 30 мин). По статистике – самые частые нарушения сна

2. **Интрасомния** – (*нарушение ритма сна*) – изменение распределения времени сна в течение суток, что проявляется в смещении времени засыпания (более раннее или более позднее) или даже инверсией цикла «бодрствование – сон», т.е. засыпанием в дневное и бодрствованием в ночное время.

3. **Постсомния** – короткий сон (менее 6 ч).

Любое нарушение сна вызывает повышенную потребность во сне или вызывает дневную сонливость – **гиперсомнию**. При этом длительность сна в течение суток может превышать 12 ч.

Клиническая классификация нарушений сна (*симптомы, причины*):

1. Психологическая бессонница:

А) эпизодические нарушения сна (продолжается не более 1 недели). Являются реакцией, как на эмоционально-негативные (отрицательные), так и на эмоционально-позитивные (положительные) события обыденной жизни (эмоциональные «горки»):

- межличностные конфликты;
- недовольство жизнью, повышение (понижение) по службе;
- важные перемены в жизни;
- ожидание приближающегося события;
- анализ прошедшего дня;
- предстоящее обследование или пребывание в больнице, выступление, экзамен, переезд;
- состояние влюбленности;
- недовольство жизнью, а также различные фобии, беспокойства, депрессии;
- внешние раздражители (шум, свет, изменение температуры и т.д.).

Б) кратковременная бессонница – (продолжается от 3 дней до 3 недель). Обусловлена более продолжительными и более тяжелыми стрессовыми ситуациями и психотравмирующими факторами (переживание горя или потеря близкого человека, дезадаптация у беженцев и переселенцев, безработица, эко-

логические бедствия и т.д.). Является безусловным показанием к назначению снотворных средств – бензодиазепинов.

2. Психофизиологическая бессонница. Имеет вторичный характер и определяется физиологическими и соматическими причинами:

- соматические заболевания, проявляющиеся в ночное время: приступы бронхиальной астмы, язвенной болезни желудка, стенокардии, гипертонический криз, болевые синдромы (артриты, мигрень), энурез у детей и т.д.. Для коррекции требуется лечение основного заболевания, а не назначение снотворного.

- различные психические заболевания и состояния (депрессии, страхи, тревожные состояния, психозы, истерии.). Для коррекции чаще показаны антидепрессанты.

- употребление алкоголя, курение, переизбыток перед сном;
- злоупотребление приемом психотропных средств (кофеин, эфедрин, амфетамин, аминазин и др.), психодислептиков и наркотических веществ (марихуана, кокаин, ЛСД и др.);

- прием некоторых лекарственных препаратов: β – блокаторы, инсулин, цитостатики, препараты щитовидной железы, снотворные (как проявление «синдрома отмены»);

- пребывание в больнице и восстановление после операций;
- беременность, менопауза.

3. Десинхроноз – расстройства сна, вызванные смещением суточных ритмов:

- синдром «отложенной фазы сна»- позднее засыпание и трудное раннее пробуждение («совы», юношеская бессонница);

- синдром «ранней фазы» сна - раннее засыпание и раннее пробуждение («жаворонок», старческая бессонница);

- смена часовых поясов;
- работа в разные смены;
- смена сезонов года с депрессией.

4. Другие расстройства сна:

➤ **нарколепсия** - определяется в Международной классификации расстройств сна как «заболевание, характеризующееся чрезмерной патологической дневной сонливостью, приступами мышечной слабости, плохим качеством ночного сна, катаплексией».

Нарколепсия - длительное (пожизненное) заболевание, часто как следствие перенесенных заболеваний головного мозга (энцефалит) или наследственного характера. Распространенность этого нарушения сна в популяции составляет от 0,03 до 0,16%. Болезнь одинаково часто встречается среди мужчин и женщин, наиболее вероятно её начало в возрасте до 20 лет. Имеется довольно тесная причинно следственная связь нарколепсии с определенными антигенами гистосовместимости - HLA DR₂. Существует и предположение о ведущей роли гипоталамических пептидов (орексина) в регуляции правильного

чередования медленного и быстрого сна (у больных нарколепсией снижен уровень этих веществ).

Проявляется нарколепсия приступами засыпаний в дневное время с которыми больному трудно справиться (они могут заснуть сидя в театре, в транспорте и даже во время разговора). Другим важным симптомом являются эпизоды внезапной потери мышечного тонуса, особенно в эмоциональных ситуациях. У 40% людей с нарколепсией отмечаются и нарушения ночного сна в виде частых ночных пробуждений.

Лечение нарколепсии включает *поведенческие и лекарственные методы*. К поведенческим относят предупреждение производственного и бытового травматизма (организация безопасного труда) В расписание трудовой деятельности предусматриваются запланированные засыпания (короткие периоды сна 15-20 мин. с 2-3 часовыми интервалами в течение дня).

Медикаментозная терапия избыточной дневной сонливости заключается в назначении стимулирующих средств (*декстроамфетамин, пемолин, мазиндол, модафинил, метилфенидат* и др.), антидепрессантов (*мелипрамин, амитриптилин, кломипрамин, флуоксетин*). Для коррекции нарушений сна используются последние поколения снотворных препаратов (зопиклон, золпидем).

➤ **ночные расстройства дыхания.** Центральное или обструктивное апноэ от 10 до 120 сек. (часто сопутствует ночной храп).

Перерыв в дыхании приводит к излишней сонливости на следующий день. Больше подвержены мужчины. У лиц с храпом в 2-3 раза выше риск развития инфаркта миокарда, артериальной гипертензии, нарушений сердечного ритма и особенно мозгового инсульта. Наиболее часто первичный храп сочетается с ожирением - 60% мужчин среднего и пожилого возраста. Высока роль наследственного фактора, определяющего, по-видимому, конфигурацию лицевого скелета.

Бензодиазепины значительно усугубляют дыхательные расстройства. Наиболее эффективным является лечение с помощью приборов, создающих постоянный ток воздуха (CPAP или BiPAP), а также хирургические методы: удаление избыточной ткани глотки (язычок, латеральные валики) с использованием криодеструкции, лазерной коагуляции и т.д.

➤ **«синдром беспокойных ног» (СБН).** Распространенность синдрома составляет от 5% до 15%. Пик заболеваемости приходится на средний возраст и больше страдают женщины. Доля детей младше 10 лет составляет около 18%.

В 1945г. Экбом К. дано клиническое описание СБН: «Это состояние, с непреодолимой потребностью в движении, которое характеризуется неприятными ощущениями в ногах, полностью или частично исчезающими только в момент движения».

Проявляется гиперестезией икр в положении сидя и лежа и непреодолимым желанием двигать ногами. Потребность двигать конечностями, сопровождаемая неприятными ощущениями в ногах. Неприятные ощущения описываются больными как «дискомфорт», «боль», «растягивания», «подергивания», «покалывание», «пощипывание», «зуд», «содрогания».

Кроме периодов повышенной двигательной активности СБН сопровождается ухудшением симптомов вечером или ночью с нарушения сна (трудности

засыпания, поверхностный сон) и как следствие снижение полноценности сна, дневная сонливость, повышенная утомляемость. В дальнейшем СБН приводит к развитию тревоги, депрессии, инсомнии, социальной дезадаптации.

Степени тяжести: *легкая* - эпизодические нарушения; *средняя* - менее двух раз в неделю; *тяжелая* - три и более эпизода в неделю с расстройствами ночного сна и значительным ухудшением дневного состояния.

Продолжительность нарушений: *острые* - менее двух недель; *подострые* - от двух недель до трех месяцев; *хронические* - от трех месяцев и более.

СБН имеет и вторичный характер. Причинами могут являться многие заболевания и состояния: ревматоидный артрит, паркинсонизм, уремия, беременность, нарколепсия, синдром апноэ во сне, полинейропатия, анемия, депрессия, тревога, кофеинизм (теизм), ятрогенные (лекарственные) воздействия.

Для коррекции СБН показаны препараты с противосудорожным и миорелаксирующим действием (клоназепам, сибазон).

Снотворные с наркотическим действием:

Барбитураты запрещены в развитых странах, исключены из списка основных лекарств ВОЗ, т.к. характеризуются высокой вероятностью психической и физической зависимости по алкогольному типу и наличием опасных побочных эффектов. Ускоряют микросомальный метаболизм самих себя и сопутствующих лекарств, что приводит к непредсказуемым взаимодействиям.

В настоящее время наиболее полно требованиям, предъявляемым к «идеальному снотворному» отвечают представители двух новых классов – *циклопирролонов и имидазопиридинов* (табл. 10, 11).

Таблица 10

Разрешенные к применению в России снотворные средства

<i>Химическая группа</i>	<i>Международное название</i>	<i>Торговое название</i>
Барбитураты	Фенобарбитал	люминал
	Амобарбитал	эстимал
	Циклобарбитал	в комбинации с диазепамом «Реладорм»
Циклопирролоны	Зопиклон	имован
Имидазопиридины	Золпидем	ивадал
Этаноламины	Доксиламин	донормил
Хиназолины	Метаквалон	дормиген
Бромуреиды	Бромизовал	бромизовал
Бензодиазепины	Нитразепам	эуноктин, неозепам, радедорм
	Диазепам	седуксен, сибазон, реланиум
	Феназепам	феназепам
	Тазепам	нозепам, оксазепам
	Медазепам	мезапам, рудотель
	Темазепам	сигнопам
	Бротизолам	лендормин
	Флуразепам	дальман
	Триазолам	хальцион
	Флунитрозепам	рогипнол
Мидазолам	дормикум	

Недостатки барбитуратов:

1. Непродолжительный период эффективного воздействия на организм (несколько дней).
2. Узкая широта терапевтического действия и высокая вероятность отравления.
3. Эффект после действия (*вялость, сонливость, раздражительность, разбитость, адинамию, чувство неудовлетворенности сном, «Hang over» эффект «похмелья»*).
4. Медленное выведение ($T_{1/2}$ 20-40 час) и накопление (выраженное дневное последствие).
5. Существенно нарушают нормальную структуру сна (*соотношение структур быстрого и медленного сна*).
6. Вызывают «феномен отдачи», когда отмена снотворных сопровождается кошмарными сновидениями, частыми пробуждениями.
7. Развитие толерантности при многократном применении. (*способность барбитуратов к самоиндукции микросомальных ферментов*).
8. Развитие психической и физической зависимости.
9. Сложность комбинированного применения с другими лекарственными средствами (*вызывают индукцию микросомальных ферментов*), то есть стимулирует собственную биотрансформацию в печени и ускоряют метаболизм других лекарственных средств (оральные антикоагулянты, бутадиион, витаминов Д, К, В_с), что приводит к непредсказуемым взаимодействиям.

Кроме того, необходимо помнить, что все барбитураты в той или иной степени угнетают дыхание. Следует избегать длительного назначения фенобарбитала беременным, особенно в первом триместре (высокая тератогенность!). Большое значение имеет индукция ферментов печени фенобарбиталом в дозах, ниже снотворных, что широко используется для улучшения обезвреживания билирубина при гемолитической желтухе новорожденных. Фенобарбитал назначается беременным женщинам с Rh-несовместимостью перед родами для стимуляции обезвреживающей функции печени плода.

Таблица 11

Сравнительная характеристика снотворных средств третьего поколения

(Е.О. Борисова, 2000)

Эффекты	ЗОЛПИДЕМ (Ивадал) -10 мг	ЗОПИКЛОН (Имован) – 7.5 мг	Бензодиазепины
Снотворный	++	++	++
Противосудорожный	–	+	++
Миорелаксирующий	–	+	++
Анксиолитический	–	+	++
Остаточные явления	–	–	++
Нарушение памяти	–	–	+
Влияние на дыхание	возможно	возможно	воздействуют
Толерантность	низкий риск	низкий риск	от 4 дней до 4 мес.
«Синдром отмены»	низкий риск	низкий риск	возможен
Изменение структуры сна	–	–	+

Ивадал (золпидем) – селективный блокатор w-рецепторов ГАМК-комплекса:



Укорачивает время засыпания, поэтому применяется при нарушении засыпания, а также уменьшает число ночных пробуждений. Начало действия – от 30 мин до 2 час. Курс не более 4-х недель, т.к. за этот период не вызывает привыкания, амнезии и дневного последействия (сонливости). В отличие от барбитуратов не индуцирует ферменты печени. Противопоказания: возраст до 15 лет, беременность, лактация, миастения.

Имован (зопиклон) - эффективное снотворное нового класса химических соединений - циклопирролонов. Взаимодействует с ГАМК и связывается только с рецепторами ЦНС.

Особенности:

- вызывает сон, близкий к естественному;
- имеет идеальный для снотворных $T_{1/2}$ 4 -6 ч;
- не кумулирует и отсутствует последействие;
- освежающее пробуждение и сохранение дневной активности;
- применяется при многих видах бессонницы (*затруднение засыпания, ночные и ранние пробуждения, вторичные нарушения сна при психических расстройствах*);
- противопоказан при беременности и детям до 15 лет;
- курс лечения не более 4 недель.

Побочное действие: ощущение горького или металлического привкуса во рту, аллергическая реакция (редко), не рекомендуется одновременный прием алкоголя.

Донормил (доксиламин) – антагонист H_1 - гистаминорецепторов. По эффективности сравним с бензодиазепинами. Вызывает M-холиноблокирующее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяет фазы сна, $T_{1/2}$ 10-12 ч., обладает дневным последействием. Выпускается в виде шипучих, растворимых таблеток. Противопоказания: глаукома, возраст до 15 лет, атонии мочевыделительной системы.

Метаквалон (дормиген). $T_{1/2}$ 20 – 40 час. Не нарушает структуру сна. В остальном похож на барбитураты.

Мелатонин. Лекарство принципиально иного действия. Появился в 90-е годы. Это гормон эпифиза - железы, которую еще называют «третьим глазом». Выработка мелато-

нина в эпифизе и его концентрация в крови нарастает, когда на сетчатку не попадает свет (наступление темноты или когда мы закрываем глаза). Является инициатором наступления сна, но снотворный эффект слабый. Участвует в суточных изменениях двигательной активности и температуры тела.

Выявлены мощные адаптогенные, иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства мелатонина (предупреждает развитие атеросклероза, новообразований). Есть риск заразиться не только коровьим бешенством, но и некоторыми другими очень опасными заболеваниями (т.к. производится из желез крупного рогатого скота)

Мелаксен - синтетический аналог мелатонина. Способствует быстрому наступлению сна, предупреждает частые ночные пробуждения и поддерживает длительность сна. Отсутствует ощущения вялости, разбитости, усталости при пробуждении.

Не вызывает привыкания и зависимости. Имеет короткий срок полураспада и быстро выводится из организма. Не влияет на углеводный обмен у больных диабетом. Эффективность одинакова в возрастных группах до и после 40 лет. Аналоги мелатонина широко используются в геронтологии, улучшают общее состояние организма пожилых людей, повышают жизненный тонус. Нормализует циркадные ритмы и обеспечивает быструю адаптацию к смене часовых поясов, например, после длительного трансконтинентального перелета.

Фармакотерапия инсомний

Выбор определяется не столько фармакодинамическими свойствами, сколько фармакокинетическими характеристиками препарата, а именно скоростью элиминации. Наиболее эффективными и безопасными в настоящее время считаются препараты с коротким $T_{1/2}$ (менее 5 часов) и средней длительности (табл. 12), а также мелатонин.

Таблица 12

Период полувыведения снотворных средств

МНН (коммерческое название)	$T_{1/2}$
БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ короткого действия* (период $T_{1/2} < 5$ ч)	
МИДАЗОЛАМ (дормикум) ТРИАЗОЛАМ (хальцион) ТАЗЕПАМ (нозепам, оксазепам)	2-3
средней продолжительности действия (период $T_{1/2}$ от 5 до 15 ч)	
БРОТИЗОЛАМ (лендормин) ЛОРАЗЕПАМ (мерлит) ТЕМАЗЕПАМ (сигнопам)	6 – 9 8 5 - 8
длительного действия (период $T_{1/2} > 15$ ч)	
НИТРАЗЕПАМ (эуноктин, радедорм)	25-30
ФЛУРАЗЕПАМ (дальман)	50-150
ФЛУНИТРАЗЕПАМ	20-30
ЦИКЛОПИРРОЛОНЫ**	
ЗОПИКЛОН (имован)	4-6
ИМИДАЗОПИРИДИНЫ**	
ЗОЛПИДЕМ (ивадал)	1,5-3,5
ФЕНОТИАЗИНЫ	

ДОКСИЛАМИН (донормил)	10-12
* Проникают через плацентарный барьер, нет накопления при повторном применении. ** Проникают через плацентарный барьер и в молоко матери, нет накопления при повторном применении.	

Выбор препарата

Трудности при засыпании – лучше назначать препараты с коротким действием ($T_{1/2}$ менее 6 часов), что исключает проявлению остаточных седативных эффектов.

Частые пробуждения в течение ночи или ранее пробуждение – целесообразны препараты средней продолжительности действия ($T_{1/2}$ 8-15 часов), и длительно действующие ($T_{1/2}$ более 15 часов),

Нарушения сна в сочетании с тревожным состоянием в дневное время – полезны длительно действующие препараты. Если больной продолжает работать и остаточные явления заторможенности нарушают его дневную активность, а также нарушают память, ясность сознания, познавательные процессы, настроение, лучше использовать препараты более короткого действия или «дневные» транквилизаторы (см. главу 7.2).

Анксиолитики (транквилизаторы) – производные бензодиазепина в отличие от барбитуратов действуют преимущественно на лимбическую систему и ее взаимоотношения с функциональными системами, обеспечивающими циклическую смену бодрствования и сна. Препараты этого типа предпочтительнее в качестве снотворных средств, так как последствия у них выражены в меньшей степени.

Применение бензодиазепинов в качестве снотворных и характеристику препаратов см. главу 7.2. «Транквилизаторы».

5.2. Противозаболевающие средства

Еще в 400 г. до н.э. Гиппократ написал первый трактат, посвященный эпилепсии «О священной болезни». Величайший врач древности полагал, что приступы провоцируются солнцем, ветрами и холодом, изменяющими консистенцию мозга. Считалось, что боги насылали эту болезнь на человека, ведущего несправедливую жизнь.

Согласно определению ВОЗ, эпилепсия – хроническое заболевание головного мозга различной этиологии, характеризующееся повторными припадками (чрезмерные нейрональные разряды) и постепенным изменением личности. У 2/3 людей, больных эпилепсией, первый приступ развивается до 18-летнего возраста.

Различают различные виды проявления эпилепсии (см. Приложение 1) – большие судорожные припадки (grand mal), малые судорожные припадки (petit mal), миоклонус – эпилепсия, психомоторные эквиваленты, эпилептический статус.

Припадки могут возникать с разными интервалами: минуты, часы, сутки, а также недели, месяцы и даже годы. Развитие очага эпилептической активности и индукции синдрома эпилепсии определяется:

1. снижением порога судорожной активности и повышения возбудимости нейронов в очаге;

2. усилением возбуждательных связей между нейронами;
3. активацией возбуждательной глутаматергической системы;
4. снижением активности тормозной ГАМК–ергической системы.

Важная роль в индукции эпилепсии принадлежит *глутамату*. Когда нейрон погибает, иннервируемые им клетки становятся более чувствительными к медиатору. С глутаматом тесно связан и ряд высших функций ЦНС, например памяти, поэтому эпилепсия характеризуется не только судорожным синдромом, но изменениями психики. Кроме того снижение функции гематоэнцефалического барьера при эпилепсии сопровождается выходом в периферический кровоток белков глутаматного рецептора и их фрагментов, что вызывает образование антител к ним (существует даже точка зрения, что патогенез эпилепсии подобен патогенезу аутоиммунных болезней мозга).

При развитии эпилепсии легко поражаются тормозные *интернейроны* спинного мозга, в результате чего *мотонейроны* становятся более возбудимыми. Развитию этого процесса способствует снижение кровоснабжения спинного мозга. Полагают, что локальная ишемия или гипоксия в коре головного мозга также приводит к потере ГАМК-тормозных интернейронов и увеличению возбудимости пирамидных путей, что способствует возникновению судорог.

Предрасположение к эпилепсии (данные ВОЗ):

1. Наследственное.
2. Приобретенное состояние при поражении мозга:
 - *внутриутробные* (вирусная инфекция, краснуха и др.);
 - *перинатальные* (травмы, гипоксия, ишемия);
 - *постнатальные* (преимущественно черепно-мозговая травма и нейроинфекции);
 - *метаболические* (нарушение тормозящего действия ГАМК может быть причиной эпилептического разряда), токсические, сосудистые расстройства.

Поскольку, этиология эпилепсии и паркинсонизма полностью не раскрыты, поэтому этиотропных средств для лечения не существует, а применяются средства патогенетической терапии.

Средства, применяемые для лечения эпилепсии, классифицируются по фармакотерапевтическому принципу (табл. 13).

Таблица 13

Классификация противосудорожных средств

Форма эпилепсии	Препараты
<p>Большие судорожные припадки (grand mal):</p> <p><i>Генерализованные клонико-тонические судороги, вовлекающие обе стороны тела одновременно, с внезапной потерей сознания и выраженными вегетативными расстройствами (расширение зрачков, побледнение или покраснение лица, тахикардия и др.).</i></p>	<p><u>первого ряда</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат натрия (депакин, конвулекс) • Вальпроат магния (дипромал) <p><u>второго ряда</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Карбамазепин (финлепсин) <p><u>третьего ряда</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Фенобарбитал* • Дифенин* • Гексамидин* <p><i>* используются часто в России, однако в большинстве развитых стран считаются устаревшими</i></p>

	<i>ми и применение их в детской практике не рекомендовано.</i>
Малые судорожные припадки (<i>petit mal</i> = абсанс) – внезапная, очень кратковременная (несколько секунд) утрата сознания, с одновременным подергиванием мышц лица и других мышц, запрокидывание головы. Судороги не возникают. Больной о припадке не помнит	<ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат натрия (конвулекс) • Этосуксимид • Триметин
Эпилептический статус <i>длительные приступы или приступы, следующие один за другим с короткими интервалами</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Клоназепам (в/в) • Сибазон (диазепам) (в/в) • Дифенин-натрий (в/в) • средства для в/в наркоза
Миоклонус-эпилепсия <i>кратковременное подергивание мышц без утраты сознания.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Вальпроат* • Клоназепам * • Сибазон • Нитразепам <p><i>* используются наиболее часто</i></p>
Парциальные (фокальные) припадки: Психомоторные припадки <i>безсудорожные приступы, расстройства поведения с неосознанными и немотивированными поступками, о которых больной не помнит. Сопровождается сумеречным сознанием</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Карбамазепин (<i>финлепсин</i>) – препарат выбора • Дифенин • Клоназепам • Гексамидин
<p>Новые противоэпилептические средства (<i>широко применяются сегодня</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ламотриджин * • Вигабатрин * • Габапентин • Топирамат <p><i>* препараты зарегистрированы в России</i></p>	

Механизм действия противоэпилептических средств

1. Снижение возбудимости нейронов эпилептического очага путем блокирования натриевых каналов (*вальпроаты, карбамазепин, дифенин*). *Карбамазепин* не эффективен при лечении абсансов и может даже обострять их.

2. Снижение возбудимости нейронов эпилептического очага путем блокирования кальциевых каналов (*этосуксимид, триметин*). Этосуксимид эффективен только при абсансах. Триметин, кроме того используется для предупреждения малых приступов эпилепсии.

3. Активирование ГАМК – эргической системы и увеличение содержания ГАМК в ткани мозга (*вигабатрин, тиагабин, барбитураты, бензодиазепины, натрия вальпроат*).

4. Уменьшение глутаматного возбуждающего влияния (*барбитураты, бензодиазепины, натрия вальпроат, вигабатрин, ламотриджин, топирамат*).

Характеристика препаратов

Фенобарбитал. Является одним из наиболее эффективных противосудорожных препаратов. Однако очень существенные побочные действия в отно-

шении психических функций (существенное нарушение памяти, снижение интеллекта, формирование психозов и др.), ограничивают его применение. Кроме того, диапазон его действия меньше, чем у вальпроата и карбамазепина. Вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, выделяется почками, частью в неизменном виде. Фенобарбитал является препаратом первого выбора только в случае припадков у новорожденных.

Таблица 14

Фармакокинетика некоторых противоэпилептических средств

Препараты	Всасывание в ЖКТ (%)	T _{1/2} (час.)	Связывание с белками (%)	Суточная доза при эпилепсии
Фенобарбитал	80	20-40	50	2-3 мг/кг
Дифенин	100	20-140	20	5 мг/кг
Гексамидин	90	3-12	20	700-800 мг/сут
Карбамазепин (финлепсин)	90	20	80	400-1200 мг/сут
Этосуксимид	100	40-70	--	500-2000 мг/сут
Конвулекс	100	10	90	900-1200 мг/сут

Дифенин – производное гидантоина. Способствует активному выведению из нервных клеток ионов натрия, что снижает возбудимость нейронов и препятствует их активации при поступлении к ним импульсов из эпилептогенного очага (мембраностабилизирующий эффект). Широко используется при больших судорожных припадках, причем он способен уменьшать гиперкинезы, часто осложняющие течение эпилепсии у детей. Кумулирует, но в меньшей степени, чем фенобарбитал, не оказывает общего угнетающего действия на ЦНС, не вызывает сонливости. Дополнительно вызывает антиаритмический и анальгетический эффекты (назначается при невралгии тройничного нерва).

Нежелательные эффекты: кожные сыпи, нарушения функции ЖКТ, возбуждение, атаксия, тремор, нистагм, диплопия, гипертермия, лейкоцитоз, гиперплазия десен. Дифенин, как и фенобарбитал вызывает тератогенный эффект.

Гексамидин не эффективен при малых припадках. Применяется часто при психомоторных припадках.

Карбамазепин (финлепсин). Индуцирует микросомальные ферменты печени. Поэтому необходимо в течение суток постепенно увеличивать дозу, чтобы избежать дозозависимых побочных действий. Карбамазепин способен снижать концентрацию вальпроатов и такая схема не считается рациональной. Более удобны для применения делимые ретардовские формы карбамазепина (**финлепсин ретард, тегретол**), позволяющие назначать препарат 2 раза в сутки, несмотря на короткий период полувыведения. При длительном лечении карбамазепином необходимо осматривать кожу и слизистые, контролировать гематологические показатели.

В последние годы появились новые противоэпилептические средства – **клоназепам, вальпроевая кислота, ламотриджин** и др.

Клоназепам (лепонекс). Повышает активность ГАМК, увеличивает оборот серотонина в ткани мозга, что сопровождается снижением возбудимости ЦНС и генерализации процесса. Обладает широким спектром противоэпилептического действия, но наиболее часто используют при довольно устойчивой к

медикаментозному лечению миоклонус-эпилепсии, а также. Другие бензодиазепины (*диазепам, нитразепам*), применяемые при парциальных безсудорожных припадках перешли в разряд лекарственных средств 3-4 очереди выбора из-за часто развивающейся толерантности приступов к ним.

Вальпроат натрия (*депакин, конвулекс*). Основной противосудорожный препарат в Европе. Вальпроевая кислота и ее соли могут назначаться практически при всех формах эпилепсии в качестве препаратов первой очереди выбора, даже до уточнения формы заболевания. Широкий спектр действия препарата обычно связывают с множественностью механизмов действия (ингибирует ГАМК-трансаминазу и увеличивает уровень содержания ГАМК, снижает концентрацию аспартата, блокирует натриевые и кальциевые каналы нейронов).

Фармакокинетика

1. Биодоступность - 95 - 100%.
2. Отсутствие латентного времени абсорбции у пролонгированных форм.
3. Период полувыведения: 15-17 час.
4. Установление равновесной концентрации на 3-4 сутки.
5. Выводятся с мочей в виде метаболитов.
6. Инъекционная форма депакина имеет дозозависимую связь с белками плазмы.

Показания к применению:

1. Генерализованные и малые эпилептические припадки.
2. Расстройства поведения, связанные с эпилепсией.
3. Судорожный синдром при органических заболеваниях мозга.
4. Фебрильные судороги у детей.
5. Детский тик.

К достоинствам препарата относится возможность при необходимости назначить препарат сразу в минимальной терапевтической дозе, минуя период длительного дробного насыщения. Если минимальная терапевтическая доза неэффективна, следует перейти к средней и максимальной дозе. Действие вальпроата может быть отсроченным, поэтому промежуток между повышением дозы должен составлять от 2 недель до 1 мес. Новорожденным и маленьким детям назначают в суточной дозе 30 мг/кг.

Побочные эффекты: рвота, диарея; атаксия, тремор; кожная сыпь; анемия, тромбоцитопения, лейкопения; удлинение времени кровотечения.

Длительное применение вальпроата требует контроля над ферментами печени (АЛТ, АСТ), поджелудочной железы (амилаза), уровня аммония в крови (появление энцефалопатии).

Серьезным осложнением терапии вальпроатами является гепатотоксичность. В качестве антидота при вальпроевой энцефалопатии и гепатопатии используется L-карнитин. Противопоказания: острый и хронический гепатит, повышенная чувствительность к препарату, геморрагический диатез, беременность.

Вальпроат магния (*дипромал*). Новый препарат вальпроевой кислоты.

Фармакокинетика: максимальная концентрация при приеме натошак наступает через 1-4 часа, связывается с белками плазмы на 80-95%, период по-

лураспада 10-16 ч. Применяется для лечения всех форм эпилепсии (!) и как основное средство при первичных генерализованных приступах, особенно с потерей сознания.

Ламотриджин (*ламиктал*). Относится к препаратам с иным типом действия. Он не усиливает ГАМК-опосредованное торможение, а вызывает блокаду кальциевых каналов нейронов, приводящую к снижению возбуждающего действия глутамата.

Спектр действия ламотриджина включает все типы приступов и практически совпадает со спектром действия вальпроата. Взаимодействие этих двух препаратов синергично, при этом вальпроат увеличивает концентрацию ламотриджина, что позволяет снизить дозу последнего.

Ламотриджин наиболее эффективен при малых приступах, а также эпилептических приступах падения (прежде всего, при синдроме Леннокса-Гасто). Период полужизни ламотриджина существенно удлиняется вальпроатом, что требует снижения доз ламотриджина (опасность интоксикации).

К недостаткам ламотриджина относятся развитие кожной сыпи и синдромов Стивенса–Джонсона и Лаелла.

Вигабатрин и тиагабин эффективны при парциальной (психомоторной) эпилепсии.

Топирамат применяют при фокальной и генерализованной клоникотонической эпилепсии.

Важные противопоказания:

Вальпроаты – семейные гепатопатии, нарушения свертываемости крови; возраст меньше 2 лет.

Бензодиазепины – глаукома, миастения.

Карбамазепин – атриовентрикулярный блок, повышенная чувствительность к трициклическим антидепрессантам.

Фенитоин – атриовентрикулярный и др. сердечные блоки.

Принципы медикаментозного лечения эпилепсии

1. **Выбор препарата** в соответствии с формой эпилепсии. В настоящее время общепризнанной тактикой лечения эпилепсии является *монотерапия*, а также использование пролонгированных форм препаратов.

2. **Лечение начинается с препаратов первого выбора** (*карбамазепин, вальпроат*). Если терапия традиционными препаратами неэффективна, переходят на применение препаратов нового поколения (*ламотриджин и др.*).

3. **Непрерывность лечения**. Начинать следует с постепенного наращивания доз, исходя из минимальной, в расчете на массу тела. Темп наращивания оптимально составляет 1/2 разовой дозы каждые 3 дня.

4. **Длительность лечения** (*не менее 3-х лет после последнего приступа*). При формах эпилепсии с высоким риском рецидива – не ранее 5 лет ремиссии. В период беременности препараты не отменяют.

5. **Преимственность лечения** - *при необходимости перехода с одной схемы лечения на другую изменения компонентов и дозировок производят постепенно (по 1/8 суточной дозы на протяжении 6–12 мес.)*.

5.3. Противопаркинсонические средства

В 1817 году лондонский врач Джеймс Паркинсон впервые описал заболевание, которому дал название «дрожательный паралич», в последствие названный его именем.

Паркинсонизм - хроническое, полиэтиологическое заболевание нервной системы человека, которое проявляется нарушениями преимущественно двигательной сферы в виде симптомов:

1. *гипокинезия* (скованность движений);
 2. *тремор* (постоянное, непроизвольное дрожание пальцев и кистей рук, нижней челюсти, языка, головы);
 3. *мышечная ригидность* (резко повышенный тонус скелетных мышц).
- Нарушения двигательной сферы сопровождаются выраженным слюноотделением, потливостью, раздражительностью и плаксивостью.

Типичные внешние признаки

1. Бедная мимика, редкое мигание, тихая монотонная речь, замедленные движения, затруднения в начале ходьбы и при поворотах в постели.
2. Нарушение тонких движений пальцев приводит к микрографии.
3. Осанка становится сгорбленной, походка – шаркающей, руки не участвуют в ходьбе. Некоторые больные с трудом удерживают равновесие при ходьбе, из-за чего походка становится семенящей.
4. У 30% больных обнаружена деменция.

В настоящее время выделяют:

1. **Болезнь Паркинсона** (*дрожательный паралич, первичный паркинсонизм*).

2. **Симптоматический (вторичный) паркинсонизм**. Наиболее частой причиной является прием блокаторов дофаминовых рецепторов, особенно **нейролептиков** (*аминазин, галоперидол, резерпин*) или *2,3,6-тетрагидропиридина* - побочный продукт синтеза одной из разновидностей героина.

Другими причинами Паркинсонизма могут являться *отравление угарным газом и марганцем; отек мозга; опухоли мозга; субдуральные гематомы; эпидемический энцефалит; гипертоническая болезнь и атеросклероз*.

Общей патофизиологической причиной, а также спецификой локализации мозгового повреждения, без которой невозможно развитие любых клинических форм паркинсонизма, является повреждение дофаминергических нейронов «черной субстанции». У больных паркинсонизмом отмечается снижение дофамина в стриатуме, модулирующим двигательную активность. Кроме того, в патогенезе паркинсонизма имеет значение активность в стриатуме *ацетилхолина*. Ацетилхолин – возбуждающий нейромедиатор для нейронов неостриатума, дофамин – тормозный. Поэтому недостаток дофамина усиливает активность холинергических интернейронов в неостриатуме, что также становится причиной двигательных нарушений при паркинсонизме.

Кроме дофамина, функции стриатума осуществляют и другие нейромедиаторы: ГАМК, глутамат, аденозин, нейропептиды (*метэнкефалин, динорфин*). Например, активация A_2 -аденозиновых рецепторов увеличивает высвобождение ацетилхолина и уменьшает высвобождение ГАМК. Очевидно, по-

этому Паркинсонизм называют еще болезнью медиаторного обмена. Поэтому, фармакотерапия болезни Паркинсона основана на компенсировании дефицита дофамина и нарушений равновесия в других биохимических системах (ацетилхолин, серотонин, норадреналин, ГАМК).

Классификация противопаркинсонических средств (табл. 15) основана на фармакологической коррекции паркинсонизма:

1. Усиление выделения дофамина в синапсе: введение предшественника дофамина - *леводопы* (L-ДОФА).
2. Прямое стимулирующее воздействие на дофаминовые рецепторы: использование *агонистов дофаминовых рецепторов*.
3. Введение *ингибиторов ферментов МАО_В и ДОФА-декарбоксилазы*, разрушающих дофамин и восполняющих недостаток дофамина в стриатуме.
4. Подавление холинергических влияний в экстрапирамидной системе: введение *блокаторов центральных холинорецепторов*.

Таблица 15

Классификация противопаркинсонических средств

Препараты, активирующие дофаминергические влияния	
1. Предшественник дофамина:	<ul style="list-style-type: none"> • Леводопа (L-допа). • Наком. • Мадопар.
2. Дофаминомиметики:	<ul style="list-style-type: none"> • Бромокриптин (парлодел).
3. Средства, повышающие содержание дофамина в синапсе:	
Ингибиторы МАО _В :	<ul style="list-style-type: none"> • Амантадин г/х (мидантан) • Депренил (селегилин)
Ингибиторы КОМТ:	<ul style="list-style-type: none"> • Толкапон
4. Центральные холиноблокаторы:	
<ul style="list-style-type: none"> • Циклодол (паркопан, артан). • Акинетон (бипериден) • Акинетон ретард • Тропацин • Этпенал 	

Характеристика препаратов

Леводопа (L-ДОФА). Является предшественником дофамина (сам дофамин использоваться не может, так как не проникает через ГЭБ). Леводопа проникает через ГЭБ и затем, в нейроны, где превращается в дофамин, восполняя его недостаток. Относится к наиболее эффективным средствам лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма, кроме лекарственного, вызванного аминазином. L-ДОФА влияет преимущественно на акинезию, меньше – на ригидность и не устраняет тремор.

Побочные эффекты: нарушение аппетита, тошнота, рвота, ортостатическая гипотония, сердечные аритмии. Следует избегать быстрой отмены леводопы, при которой могут возникать нарушения, напоминающие злокачественный нейролептический синдром (*гипертермия, мышечная ригидность, кома*).

С целью уменьшения накопления дофамина в периферических тканях Леводопу комбинируют с ингибиторами периферической ДОФА - декарбоксилазы, которые проникают ГЭБ - *карбидопа и бенсеразид*.

Препараты:

- «**НАКОМ**», «**СИНЕМЕТ**» (леводопа + карбидопа)
- «**МАДОПАР**» (леводопа + бенсеразид)

Мидантан (*амантадин*). Способствует выделению дофамина из нейронов и затрудняет его нейрональный захват. Может повышать чувствительность дофаминовых рецепторов к дофамину. Отличается более длительным действием (табл. 16). Применяют для лечения болезни Паркинсона и симптоматического паркинсонизма (постэнцефалический или цереброваскулярный). Эффективная комбинация: мидантан + леводопа + циклодол.

Таблица 16

Сравнительная оценка леводопы и мидантана

Препарат	Начало эффекта	Максимальный эффект
Леводопа	от 1 до 5 дней	от 5 дней до 2-3 недель
Мидантан	7-10 дней	30 дней

Бромокриптин (*парлодел*). Полусинтетик, производный алкалоида спорыньи – эргокриптина. Стимулятор дофаминовых D₂-рецепторов. Всасывание в ЖКТ - 30%. Максимальная концентрация в крови через 2-3 ч. Выделяется с желчью. Эффективность ниже, чем леводопы. Начальная доза 2,5 мг/сут, затем ее медленно увеличивают в течение нескольких недель. Дополнительные эффекты: тормозит продукцию пролактина, тормозит продукцию гормона роста.

Депренил (*селегилин*) – избирательный ингибитор MAO-B и обратного захвата дофамина. Тормозит окисление дофамина и увеличивает его содержание в стриатум. Используется как дополнение к Леводопе и защищает нейроны от действия нейротоксинов, вызывающих свободнорадикальное окисление (*согласно одной из теорий патогенеза б-ни Паркинсона*)

Циклодол (*паркопан*). Угнетает центральные (Н) и периферические (М) холинорецепторы. Наиболее эффективно уменьшает ригидность и в меньшей степени – гипокинезию и не устраняет тремор. В отличие от остальных препаратов, эффективен при явлениях паркинсонизма, вызванных антипсихотическими средствами, например, аминазином. При длительном применении развивается привыкание и фантастические галлюцинации (!!).

Акинетон - новый антихолинэргический препарат центрального действия, для лечения синдрома Паркинсона и экстрапирамидных расстройств, вызванных лекарственными средствами.

Побочные эффекты: усталость, сонливость, беспокойство, атропиноподобные эффекты (сухость слизистых, мидриаз, тахикардия и др.), затруднение мочеиспускания. Противопоказания: глаукома, механические стенозы ЖКТ, аденома предстательной железы, тахиаритмии, кормление грудью, управление транспортом.

Тактика лечения паркинсонизма

1. Начало лечения проводят в виде монотерапии с последующим переходом на комбинированное лечение. В качестве монотерапии назначают ингибиторы MAO, агонисты D-рецепторов, амантадин или холинолитики.

2. При недостаточной эффективности монотерапии назначают комбинацию противопаркинсонических средств, добавляют ДОФА-содержащие препараты.

3. Эффективную дозу подбирают медленно, в течение месяца. Не следует назначать максимально переносимую дозу. Оптимальной можно считать дозу, которая обеспечивает достаточное улучшение двигательных функций.

Другие противосудорожные средства. Чаще всего судороги, это ответная реакция организма на внешние раздражающие факторы. Причины судорожных состояний могут быть различными: острые вирусные инфекции, травма головного мозга, менингит, энцефалит, нарушение мозгового кровообращения, опухоли головного мозга, коматозные состояния, родовая травма, гипертермия, отравления некоторыми ядами и лекарствами (*стрихнин, бемегрид, коразол, ФОС и др.*). Причиной возникновения судорог также могут быть расстройства обмена веществ (*гипогликемия, ацидоз, гипонатриемия, обезвоживание*), нарушение функции эндокринных органов (недостаточность надпочечников, нарушение функции гипофиза), артериальная гипертензия. При спазмофилии судороги обусловлены гипокальциемией.

Могут быть и судороги у новорожденных. Их причиной могут быть асфиксия, гемолитическая болезнь, врожденные дефекты развития ЦНС. У детей раннего возраста морфологическая и функциональная незрелость мозга обуславливают низкий порог возбудимости ЦНС и ее склонность к диффузным реакциям. Этому также способствуют возрастная гидрофильность ткани мозга и повышенная сосудистая проницаемость.

Не эпилептические судорожные приступы при различных заболеваниях у детей также отличаются друг от друга. Они бывают генерализованные и локальные, однократные и серийные, клонические и тонические. Клонические судороги характеризуются повторным сокращением и расслаблением отдельных групп мышц, тонические – длительным напряжением мышц, преимущественно в разгибательной позе (вынужденное положение); клонико-тонические судороги – периодическая смена тонической и клонической фаз. Некупирующиеся судороги переходят в судорожный статус.

Оказание неотложной помощи при судорогах:

1. обеспечение доступа свежего воздуха, достаточная оксигенация
2. предотвращение западения языка, аспирация слизи из верхних дыхательных путей;
3. при гипертермии – физические методы охлаждения;
4. восстановление дыхательной и сердечной деятельности;
5. противосудорожная терапия.

Основная опасность при судорогах – возникновение гипоксии, что заставляет в качестве противосудорожных средств, выбирать препараты существенно не нарушающие дыхание (**диазепам, оксибутират натрия**).

Седуксен (реланиум, диазепам, сибазон) внутримышечно или внутривенно в 10 %-ом растворе глюкозы или изотоническом растворе хлорида натрия в дозе 0,3 – 0,5 мг/кг, в тяжелых случаях до 2,5 – 5,0 мг/кг.

Разовая доза 0,5% раствора сибазона для детей:

- до 3 месяцев: 0,5 мл
- от 3 месяцев до 1 года: 0,5–1 мл
- от 3 до 6 лет: 1–1,5 мл
- для детей школьного возраста: 2–3 мл.

Седуксен можно комбинировать с **натрия оксибутиратом** в дозе 70 – 100 – 150 мг/кг внутривенно капельно в изотоническом растворе натрия хлорида или 5%-ом растворе глюкозы. Кроме того, он повышает устойчивость организма к недостатку кислорода и может повышать АД и усиливать сосудосуживающий эффект норадреналина.

Барбитураты используют при интенсивных судорогах и в случае неэффективности других препаратов. Лучшим из них, особенно при длительно продолжающихся судорогах, является растворимая натриевая соль **фенобарбитала**. Однако в нашей стране она не выпускается, поэтому применяются **гексенал** или **натрия тиопентал** в виде 0,5 – 1% раствора внутривенно медленно в 5%-ом растворе глюкозы по 3 – 5 – 10 мл (40 – 50 мг/год жизни).

При судорогах, в генезе которых большую роль играет нарушение метаболических процессов (например, нейротоксикозы) значительно более эффективен нейролептик **дроперидол**. Иногда введение одного дроперидола приводит к прекращению судорог.

Возможно введение **миорелаксантов** (листенон, тубарин) с последующим переводом на ИВЛ. После приступа назначают **пирацетам** в больших дозах в/в или через рот: детям до 3 лет – 3г в сутки; старше 5 лет – до 10 г.

В более поздние сроки, при отсутствии судорог, назначают **церебролизин**, **энцефабол**, **аминалон**, **токоферол**, **аскорбиновую кислоту**, **седативные**, **витамины группы В**.

5.4. Средства для наркоза

Средства для наркоза (общие анестетики) вызывают состояние общего обратимого угнетения ЦНС с потерей сознания, подавлением всех видов чувствительности (в первую очередь болевой), рефлекторных реакций, мышечного тонуса мышц, при сохранении жизненно важных функций (дыхание, кровообращение, метаболизм).

Существуют следующие виды наркоза:

1. ингаляционный (дыхательный);
2. неингаляционный (внутривенный);
3. комбинированный (нейролептанальгезия, атаралгезия).

Требования, предъявляемые к средствам для наркоза:

1. Быстрое наступление наркоза и отсутствие стадии возбуждения.
2. Необходима управляемость и достаточная глубина наркоза, обеспечивающая оптимальные условия операции.
3. Быстрый выход из наркоза, без явлений последействия.
4. Должны обладать большой широтой наркотического действия (*диапазон между концентрацией, вызывающий наркоз и дозой, вызывающей угнетение жизненно важных функций продолговатого мозга*).
5. Безопасность в пожарном отношении.

Средства для наркоза угнетают действие межнейронную (синаптическую) передачу возбуждения в ЦНС, опосредованное через ГАМК, оказывая влияние на различные рецепторы, включая глициновые, 5НТ, никотиновые, глутаматные рецепторы. Происходит нарушение передачи афферентных импульсов, изменение корково-подкорковых взаимоотношений. Последовательность действия на ЦНС:

1. **кора головного мозга** (*сознание*);
2. **спинной мозг**;
3. **продолговатый мозг** (*жизненно важные центры - дыхание, кровообращение*).

Высококочувствительными к средствам для наркоза являются синапсы активирующей ретикулярной формации ствола головного мозга. Напротив, синапсы центров продолговатого мозга наиболее устойчивы к ним. Различием в чувствительности синапсов разных уровней ЦНС объясняется наличие определенных стадий в действии общих анестетиков. Выделяют 3 стадии ингаляционного наркоза (на примере эфирного наркоза):

1. *Стадия анальгезии* (оглушение, рауш-наркоз). Характеризуется сначала утратой болевой чувствительности, затем тактильной и слуховой. Начинается с момента осуществления ингаляции и продолжается до утраты больным сознания. В эту стадию сознание сохранено, чувствительность снижена, рефлексы и тонус мышц сохранены. В данную стадию возможны лишь поверхностные операции: вскрытие панариция, абсцесса, экстракция зуба, некоторые акушерские операции (вмешательства).

2. *Стадия возбуждения* (делирия). Наличие стадии особенно характерна для эфирного наркоза, что существенно затрудняет введение в наркоз. Начинается с утраты сознания до состояния хирургического обезболивания. Характерны возбуждение, крик, повышенная мышечная активность, задержка дыхания. Сознание отсутствует, спинномозговые рефлексы и мышечный тонус усилены, так как устраняется тормозная функция коры головного мозга.

Нежелательные эффекты стадии («бунт подкорки»): рвота, рефлекторное повышение кровяного давления, замедление сердечного ритма, сердечные блокады, бронхоспазм, рвота и др. Эффекты могут быть сведены до минимума путем правильной премедикации или предварительного применения вводного (внутривенного) наркоза при котором отсутствует фаза возбуждения.

3. *Стадия хирургического наркоза*. Наступает при постоянном повышении концентрации эфира в крови и тканях. Стадия характеризуется постепенной утратой спинномозговых и других рефлексов, релаксацией скелетных мышц, нормальным кровяным давлением и ритмичным дыханием. Утрата рефлекса с век и развитие ритмичного дыхания свидетельствует о начале хирургического наркоза. По мере увеличения дозы препарата наркоз все более углубляется. В стадии хирургического наркоза выделяют уровни: 1) поверхностный, 2) легкий и 3) глубокий. Наркоз во время обширных оперативных вмешательств ведут на 2-3-м уровнях.

Средства для ингаляционного наркоза:

- *летучие жидкости:* эфир для наркоза, фторотан (галотан), изофлюран, энфлюран;
- *газообразные средства:* азота закись, циклопропан.

Характеристика препаратов

Эфир для наркоза. В 1540 г. Парацельс открыл обезболивающее свойство эфира. Публичную демонстрацию эфирного наркоза впервые провел William T.G. Morton в 1846. В России впервые применил эфирный наркоз Ф.И. Иноземцев (Москва, 07.02. 1847г.), а известный хирург Н.И. Пирогов осуществил массовое применение эфирного наркоза на поле боя (Севастополь, 14.02. 1847г).

Достоинства:

1. Обладает выраженной активностью и отчетливо выражены стадии наркоза.
2. Обеспечивает глубокое обезболивание.
3. В стадии хирургического наркоза обеспечивает хорошую миорелаксацию, облегчающую проведение операции.
4. Имеет большую широту действия (относительно безопасен)
5. Низкая токсичность (лишен выраженной гепато- и нефротоксичности)
6. Не сенсibiliзирует миокард к адреналину.

Недостатки:

1. Наличие длительной (до 20-30 минут) стадии возбуждения и повышенной двигательной активности. Наркоз наступает медленно.
2. Повышенная саливация и секреция слизистой оболочки бронхов (кашель, ларингоспазм, рвота).
3. Возникновение рефлекторной остановки дыхания и сердечной деятельности (стимулируется n. vagus).
4. Возникновение послеоперационных пневмоний, т.к. эфир вызывает охлаждение легких и растворение сурфактанта.
5. Тахикардия (активация центральных звеньев симпатoadреналовой системы).
6. Медленный выход (пробуждение) из наркоза. У лиц, страдающих алкоголизмом, наблюдается толерантность к эфиру, в результате чего наркоз может быть затруднен.
7. Взрывоопасен. Нестабилен на свету.

Фторотан (галотан). Самый распространенный на сегодняшний день анестетик в России.

Достоинства:

1. Высокая активность как общего анестетика (в 3-4 раза больше эфира).
2. Наркоз наступает быстро (3-5 минут), с короткой стадией возбуждения, которая слабо выражена.
3. Пробуждение через 5-10 минут.
4. Хорошая миорелаксация.
5. Не раздражает слизистых дыхательных путей.

6. Угнетает функцию слюнных, бронхиальных, желудочных желез и расслабляет тонус бронхов.

Недостатки:

1. Резко повышает чувствительность к экзогенным катехоламинам и вызывает сердечные аритмии, поэтому их введение в ходе анестезии галотаном противопоказано. В случае необходимости использовать дозу адреналина менее 10 мкг/кг или применяют мезатон (α_1 – адреномиметик).

2. Вызывает брадикардию (стимулирует n. vagus).

3. Снижает АД (угнетает сосудодвигательный центр и симпатические ганглии, а также за счет прямого миотропного действия на сосуды).

4. Повышает кровоточивость.

5. Выраженная гепатотоксичность.

6. Повышает внутричерепное давление (опасность набухания мозговой ткани).

7. Нельзя забывать и о таком потенциально опасном, хотя и достаточно редком качестве галогенсодержащих анестетиков – *злокачественной гипертермии* (появление ригидности скелетной мускулатуры параллельно с прогрессирующим увеличением температуры тела после вдыхания летучих анестетиков).

Широко используют у новорожденных и детей младших возрастных групп при обезболивании, для проведения манипуляций на бронхах без миорелаксантов, для проведения катетеризации полостей сердца в небольших количествах в условиях нейролептанальгезии. Учитывая низкую анальгетическую активность, его обычно комбинируют с закисью азота или наркотическими анальгетиками. Галотан стимулирует β -адренорецепторы бронхов и обладает отчетливым бронхолитическим действием. В связи с этим он может быть особенно полезен у больных с бронхиальной астмой. Вместе с тем, галотан воздействует на дыхание – снижает дыхательный объем, увеличивает частоту дыхания, вызывает задержку углекислоты. Дети (кроме новорожденных), менее чувствительны к угнетающему действию на дыхание.

Азота закись. *Nitphry Davy* в 1799 назвал закись азота «веселящим газом». Практически нетоксичное средство. Не обладает раздражающими свойствами и не оказывает отрицательного действия на паренхиматозные органы. Пробуждение наступает быстро.

Имеет недостатки – низкая активность, не позволяющая достигнуть необходимой глубины наркоза и достаточной миорелаксации. Вызывает наркоз лишь в концентрациях 94-95 % во вдыхаемом воздухе. Использовать такие концентрации невозможно из-за опасности развития гипоксии, поэтому в практической анестезиологии применяют смесь 80 % закиси азота и 20 % кислорода. Применение:

1. Рауш-наркоз (обезболивание на этапах транспортировки при переломе бедра, инфаркте миокарда)

2. Комбинированный наркоз

3. Обезболивание родов

Циклопропан. Бесцветный газ (триметилен) со сладким запахом и вкусом. Более высокая, чем у закиси азота активность (20-25 % во вдыхаемом воз-

духе). Быстрое вхождение в наркоз (3-5 минут), без стадии возбуждения, вызывает выраженную миорелаксацию. Не влияет на функции печени и почек. *Основной недостаток* - кардиотоксическое действие в связи с сенсibilизацией миокарда к адреналину, ведущее к аритмиям (брадикардия, желудочковая экстрасистолия). Используют при больших хирургических вмешательствах на грудной и брюшной полостях, а также при кесаревом сечении.

Средства для неингаляционного (внутривенного) наркоза

В 1902 г. известный фармаколог Н.П. Кравков создал производное барбитуровой кислоты – гедонал, а хирург С.П. Федоров впервые осуществил проведение гедоналового внутривенного наркоза. Внутривенная гедоналовая анестезия получила название «русского наркоза».

Особенности. Наркоз наступает быстро и не вызывает стадии возбуждения. Не возникает неприятных воздействий на слизистые оболочки дыхательных путей и легочную ткань. Внутривенный наркоз дает возможность выполнять операции в области головы, верхних дыхательных путей и т.д. Наркоз можно проводить в палате, что предохраняет больного от психологической травмы.

Классификация

Средства для неингаляционного наркоза

а) кратковременного действия (до 15 минут):

- пропанидид (*сомбревин*)
- кетамин (*калипсол*)
- пропофол (*диприван*)

б) средней продолжительности (20-50 минут):

- тиопентал-натрий
- предион (*виадрил*)

в) длительного действия (60 минут и более):

- натрия оксибутират

Характеристика препаратов

Пропанидид (*сомбревин*: амп. 5% р-р - 10 мл). Вызывает очень быстрое наступление наркоза (ч/з 30-40 секунд) без стадии возбуждения. Стадия хирургического наркоза - 3 минуты, еще через 2-3 минуты восстанавливается сознание (кратковременность действия объясняется его гидролизом холинэстеразой плазмы крови). Побочных эффектов мало (аллергические реакции, гиперемия, тахикардия, чуть пониженное АД, мышечные подергивания, боль по ходу вен). Используют для вводного наркоза и проведения кратковременных операций, например в стоматологии (экстракция зуба, острый пульпит), для взятия биопсии, вправления вывихов, снятие швов, проведение катетеризации, бронхоскопии и т. д.)

Кетамин (*кеталар, калипсол*). Очень важно, что хирургический наркоз под действием кетамина не развивается, возникает состояние, которое получило название «**диссоциативная анестезия**» (кетамин угнетает одни образования ЦНС и не влияет на другие). Характеризуется специфической триадой – *ката-*

тония, амнезия, анестезия. Эффект кетамина при в/в введении наступает через 30-60 секунд и длится 5-10 минут, при в/м – через 2-6 минут и продолжается 15-30 минут.

Пропофол (диприван). Средство ультракороткого действия с быстрым наступлением эффекта (30 сек.) и быстрым выходом из наркоза. Используется как средство для вводного наркоза, но в связи с низкой анальгетической активностью, необходимо комбинировать с анальгетиками. Побочные эффекты: гипотензия, временное апное, бронхоспазм, тромбоз, флебит, при выходе из наркоза - тошнота, рвота, изменение цвета мочи.

Тиопентал-натрий. Вызывает снотворный и наркотический эффекты. При в/в введении вызывает наркоз примерно через 1 минуту без стадии возбуждения. Продолжительность действия 20-30 минут, так как быстро разрушается в печени.

Недостатки:

1. Накапливается в больших количествах в жировой ткани.
2. Недостаточная миорелаксация.
3. Малая широта терапевтического действия.
4. Вызывает подергивание мышц, ларингоспазм, возбуждение n. vagus, повышение секреции желез (поэтому, необходима премедикация атропином).
5. Вводить следует очень медленно, т.к. может наступить резкое угнетение дыхательного и сосудодвигательного центров, а также остановка сердца (следствие прямого угнетающего действия на миокард).

Применение: вводный наркоз, кратковременные оперативные вмешательства. Антагонист тиопентала – аналептик **бемегрид**.

Натрия оксибутират. Синтетический аналог ГАМК. Оказывает седативное, снотворное и противосудорожное действие. Вызывает наркоз с выраженной релаксацией скелетных мышц. Хирургическая стадия наступает через 30-40 минут после в/в введения и длится до 1,5-3 часов. Активность недостаточна, поэтому вводят в больших дозах (от 2,0-4,0). Используется также перорально и ректально. Применяют для вводного и комбинированного наркоза, для обезболивания родов, при гипоксическом отеке мозга (обладает антигипоксическим действием) и как противошоковое средство.

Другие способы обезболивания

Нейролептанальгезия. Для ее проведения используют **дроперидол** и **фентанил** или комбинированный препарат «Таламонал» (1 мл содержит 2,5 мг дроперидола и 0,05 мг фентанила). Совместное применение дроперидола и фентанила основано на их способности к «двустороннему потенцированию» основных фармакологических эффектов. Нейролептик и анальгетик оказывают селективное воздействие на зрительный бугор, вызывая *быстрый нейролептический и мощный анальгетический эффект*, что приводит больного в состояние психического безразличия и двигательного покоя, потерю болевой чувствительности без наступления наркотического сна. Учитывая тот факт, что фентанил может угнетать дыхание, поэтому безопаснее проводить нейролептанальгезию на фоне искусственного дыхания.

Атаралгезия – комбинированное использование транквилизаторов (атактиков) и анальгетиков. Из транквилизаторов наиболее часто используются

диазепам, из анальгетиков – *фентанил*, *дипидолор* и др. Атаралгезия во многом напоминает клинику нейролептанальгезии, но отличается меньшими нарушениями дыхания и гемодинамики.

Глава 6. Препараты наркотического действия

Боль - это неприятное сенсорное и эмоциональное состояние, обусловленное действительным или возможным повреждающим воздействием на ткани. Термин «неприятное» включает в себя целый комплекс ощущений от простого дискомфорта до страдания, беспокойства, депрессии и отчаяния с мучительным желанием наступления облегчения состояния. Боль относится к наиболее распространенным симптомам, заставляющим обращаться к врачу. Анальгетическими средствами или анальгетиками называются лекарственные средства, обладающие специфической способностью ослаблять или устранять чувство боли. Анальгетическое действие могут оказывать не только собственно анальгетики, но и другие вещества, относящиеся к другим группам (средства для наркоза, местные анестетики, спазмолитики и др.). По химической природе, характеру и механизмам фармакологического действия современные анальгетики делятся на две группы: 1). наркотические, включающие морфин и близкие к нему соединения, обладающие опиатоподобным действием; 2). ненаркотические анальгетики – синтетические производные салициловой кислоты, пиразолона и другие соединения, устраняющие боль, связанную с воспалением.

6.1. Наркотические анальгетики

Наркотические анальгетики – лекарственные средства, блокирующие или ослабляющие передачу болевых импульсов на различных уровнях ЦНС, в том числе и в коре больших полушарий, изменяющие эмоциональную окраску боли и реакции на нее. Они не выключают сознания и не угнетают другие виды чувствительности.

Для наркотических анальгетиков характерно:

- 1) сильная анальгезирующая активность, позволяющая снимать боли, угрожающие развитием шока;
- 2) особое влияние на ЦНС человека, выражающееся в развитии эйфории и появлении при повторном применении синдромов психической и физической зависимости, что ограничивает возможность их длительного использования;
- 3) развитие болезненного состояния (абстинентного синдрома) у лиц с синдромом физической зависимости при лишении их анальгетического препарата.

Феномен боли реализуется через специализированную многокомпонентную систему. *Ноцицептивный* компонент воспринимает и анализирует боль и *антиноцицептивный* – регулирует и подавляет ее.

1. Чувствительность к боли (**ноцицепция**) - результат повреждения ткани (физическая травма, болезненный процесс). Чувствительные болевые рецепторы – *ноцицепторы* представляют специализированные нервные окон-

чания. Чувствительность к боли формирует индивидуальный **порог болевой чувствительности**, который снижается при страхе, тревоге, депрессии, гневе, печали, усталости и бессоннице. **Ноцицептивная система** – система, которая воспринимает, проводит болевой импульс и формирует реакции на боль. Вызванные болевым раздражением импульсы поступают в задние рога спинного мозга, где проходит переключение с афферентных волокон на вставочные нейроны. Отсюда возбуждение распространяется по трем путям.

А. Восходящие афферентные тракты. Они проводят возбуждение к ретикулярной формации, таламусу, гипоталамусу, лимбической системе и коре головного мозга. Активация этих путей приводит к восприятию и оценке боли с появлением поведенческих и вегетативных реакций.

В. Мотонейроны спинного мозга. Этот путь передачи импульсов проявляется двигательным рефлексом.

С. Нейроны боковых рогов. В результате их стимуляции активируются симпатические волокна.

Основными медиаторами передачи болевых импульсов служат *L – глутамат, субстанция Р*. Известны эндогенные вещества, которые воздействуя на ноцицепторы, способны вызвать болевые ощущения (гистамин, серотонин, брадикинин и др.). Простагландины повышают чувствительность ноцицепторов к химическому и термическому раздражению.

2. Антиноцицептивная система – система ЦНС, нарушающая восприятие боли, проведение болевого импульса и формирование болевых реакций. К ней относится в первую очередь скопление энкефалинергических нейронов коры в области центрального серого вещества. Передатчиками нервных импульсов в этих нейронах являются нейропептиды – *энкефалины*. Их роль заключается в следующем: энкефалины активируют опиоидные рецепторы на пресинаптических окончаниях нейронов, принимающих участие в передаче болевых импульсов. Это приводит к торможению высвобождения медиаторов в синаптическую щель и блокаде синаптической передачи. Болевой импульс активирует нейроны и усиливает импульсацию по нисходящим путям к нейронам задних рогов спинного мозга. В результате повышается порог болевой чувствительности. Нисходящее тормозное влияние на передачу болевых импульсов осуществляется также при участии серотонинергических нейронов. Кроме того, в состав антиноцицептивной системы входят и *эндорфины*, которые вырабатываются в гипофизе и гипоталамусе и, попадая в спинномозговую жидкость и кровь, также взаимодействуют с опиоидными рецепторами. Выделение эндорфинов в кровь увеличивается при стрессе, беременности, родах, под влиянием закиси азота, что также приводит к снижению болевой чувствительности.

3. Поведение больного и его страдания приводят к **развитию тревоги и страха** при острых болях или **депрессии** при хронических болях (*жалобы на безвыходность своего положения, беспокойство, стремление к изоляции или, напротив, к сочувствию окружающих и др.*)

Процессы ноцицепции и антиноцицепции обеспечиваются различными медиаторами (см. раздел 4.8.). Известно около 40 пептидов. Наиболее изучена группа опиоидных пептидов: *лейэнкефалин, метэнкефалин, β - эндорфин, динорфины, эндоморфины*, которые специфически взаимодействуют с раз-

личными опиодными рецепторами (μ , δ , κ , ϵ), имеющими широкую локализацию в периферической и ЦНС, тканях различных органов.

Эндорфины, динорфины, энкефалины, получившие название «собственный морфин мозга», образуют в спинном и головном мозге ингибирующую антиболеую систему (антиноцептивная – энкефалинергическая), которая в свою очередь активируется потоком с болевых и других рецепторов. Помимо эндорфинов, в антиноцептивной системе функционируют синергисты эндорфина – серотонин и глицин. В случае недостаточности антиноцептивной системы (например, при чрезмерно выраженном или длительном повреждающем воздействии), болевые ощущения приходится подавлять с помощью болеутоляющих средств - анальгетиков (табл. 17).

По химической структуре все фармакологически активные алкалоиды опия относятся либо к производным **ФЕНАНТРЕНА**, либо к производным **ИЗОХИНОЛИНА**. Термин «опиаты» применяется для природных алкалоидов опия и «опиоиды» - для остальных, оказывающих сходное действие.

К алкалоидам фенантренового ряда относят: морфин, кодеин, тебаин и др. Именно алкалоиды фенантрена характеризуются выраженным угнетающим действием на ЦНС. Для производных изохинолина (*напаверин*) свойственно прямое спазмолитическое действие на гладкие мышцы.

Таблица 17

Классификация по действию на опиатные рецепторы

Чистые агонисты (активируют Мю-1,2)	Умеренные агонисты	Агонисты-антагонисты (слабее активируют Мю)	Антагонисты (блокируют рецепторы, устраняя эффекты агонистов)
1. Морфина г/х (морфилонг) 2. Промедол (лидол) 3. Фентанил 4. Омнопон (пантопон) <u>Агонист со смешанным механизмом действия:</u> Трамадол (ТРАМАЛ)	1. Кодеин	1. Пентазоцин 2. Налбуфин (нубаин) 3. Буторфанол (морадол) 4. Бупренорфин (норфин) 5. Дипидолор	1. Налоксон (Наркан) – полный антагонист 2. Налтрексон 3. Налорфин

Опиаты и экзогенные опиоиды путем избирательного влияния на специфические опиодные рецепторы повышают активность антиноцептивной системы, усиливают тормозное ее влияние на систему боли и как следствие вызывают анальгетический эффект. Морфин и его аналоги являются агонистами опиатных рецепторов. В настоящее время предполагается наличие 5 типов опиатных рецепторов: мю (μ_1 , μ_2), каппа (κ), сигма (ς), дельта (δ), эпсилон (ϵ), что объясняет различия в действии отдельных опиоидов. В частности,

морфин действует преимущественно на мю-рецепторы, а энкефалины на дельта-рецепторы и т. д.

Характеристика препаратов

Морфин. Алкалоид опия, который является застывшим, высохшим соком недозревших коробочек снотворного мака (*Papaver somniferum*). Свое название получил от имени древнегреческого бога сновидений Морфея, являющегося, согласно легенде, сыном бога сна Гипноса.

Фармакодинамика морфина

1. Анальгетическое действие:

Во-первых, морфин активирует в спинном и головном мозге энкефалинергическую антиболевую (антиноцептивную) систему. Последняя активируется потоком с болевых и других рецепторов. Опиаты и экзогенные опиоиды путем избирательного влияния на специфические опиоидные рецепторы *повышают активность антиноцептивной системы*. Они угнетают межнейронную передачи болевых импульсов и как следствие, вызывают анальгетический эффект. Морфин и его аналоги являются агонистами опиатных рецепторов. Для анальгетического эффекта помимо энкефалинов и эндорфинов существенное значение имеет уровень катехоламинов в мозге, а также синергистов морфина – серотонина и глицина.

Во-вторых, морфин повышает порог болевой чувствительности, снижая, таким образом, субъективное восприятие и оценку боли.

В-третьих, морфин изменяет эмоциональную реакцию на боль. Вызывает состояние эйфории, которое выражается в повышении настроения, ощущении душевного комфорта и устранении гнетущих физических ощущений и тягостных психических переживаний.

2. Психотропное действие. Анальгетическое действие морфина сопровождается чувством благополучия (эйфории) и улучшением настроения (рис. 21).

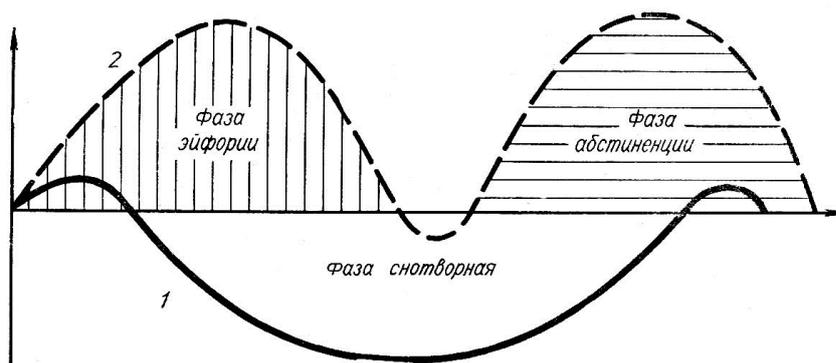


Рис. 21. Продолжительность и выраженность фаз действия морфина

1. нормальная реакция; 2. реакция у предрасположенных к морфинизму

А) у здоровых лиц без показаний к применению морфина после однократного его введения возникает чувство дисфории, беспокойства, отрицательных эмоций при отсутствии удовольствия и снижения настроения.

Б) при повторном введении морфина, обычно развивается явление эйфории: возникает повышение настроения с чувством блаженства, легкости, положительных эмоций, приятности по всему телу. На фоне возникающей сон-

ливости, сниженной физической активности, возникает чувство безразличия к окружающему миру. Воображение приобретает фантастичность, возникают яркие красочные картины. Утрачивается способность заниматься искусством, наукой, творчеством. Желание испытать это состояние еще раз и является причиной возникновения *психической зависимости*.

3. Успокаивающее и снотворное действие: седативный эффект морфина заключается в развитии сонливости, некоторого затемнения сознания, нарушении способности логического мышления. От сна, вызванного морфином, больные легко пробуждаются. Сочетание морфина со снотворными или другими седативными средствами делает угнетение ЦНС более выраженными.

4. Действие на гипоталамус: морфин тормозит центр терморегуляции, что может приводить к резкому снижению температуры тела, независимо от её исходного состояния.

5. Вегетативная нервная система:

- спазмогенное действие (сильный спазм гладкой мускулатуры кишечника, илеоцекального и анального сфинктеров и одновременно снижает двигательную активность, уменьшая перистальтику ЖКТ, вызывает запоры);
- спазм желчевыводящих путей;
- повышает тонус бронхов и вызывает бронхоспазм;
- спазм мочеточников и мочевого пузыря с сокращением висцерального сфинктера, что ведет к задержке мочи.

6. Сердечнососудистая система. Происходит расширение кровеносных сосудов, особенно резистивных (капилляры, артериолы). Своеобразное действие морфин оказывает на тонус емкостных сосудов (вены, венулы). В течение нескольких минут после введения морфина развивается веноконстрикция, а затем венозное давление снижается вследствие уменьшения тонуса симпатической нервной системы и α - адреноблокирующего действия. Терапевтические дозы оказывают незначительное воздействие на АД и сердце, токсические могут вызвать гипотензию и брадикардию.

Эффекты морфина на ЦНС (рис. 22)

Морфин угнетает « - »

1. **Сосудодвигательный центр.**
2. **Рвотный центр (\pm)** (*рвотный центр морфин в больших дозах угнетает, в малых - возбуждает*). Противорвотные средства не действуют.
3. **Кашлевой центр** (*кашлевой рефлекс*).
4. **Дыхательный центр** (снижение чувствительности к углекислому газу – наиболее легко возникает у детей).
5. **Центр болевой чувствительности** (*аналгезия*).
6. **Кору головного мозга** (*сонливость*)

Морфин возбуждает « + »

7. **Центр глазодвигательного нерва** (*миоз*).
8. **Центр блуждающего нерва** (*брадикардия, бронхоспазм, спазм сфинктеров ЖКТ и мочевого пузыря, запор*).
9. **Нейроны спинного мозга** (*повышенная активность спинальных рефлексов*).

ФАРМАКОЛОГИЯ МОРФИНА

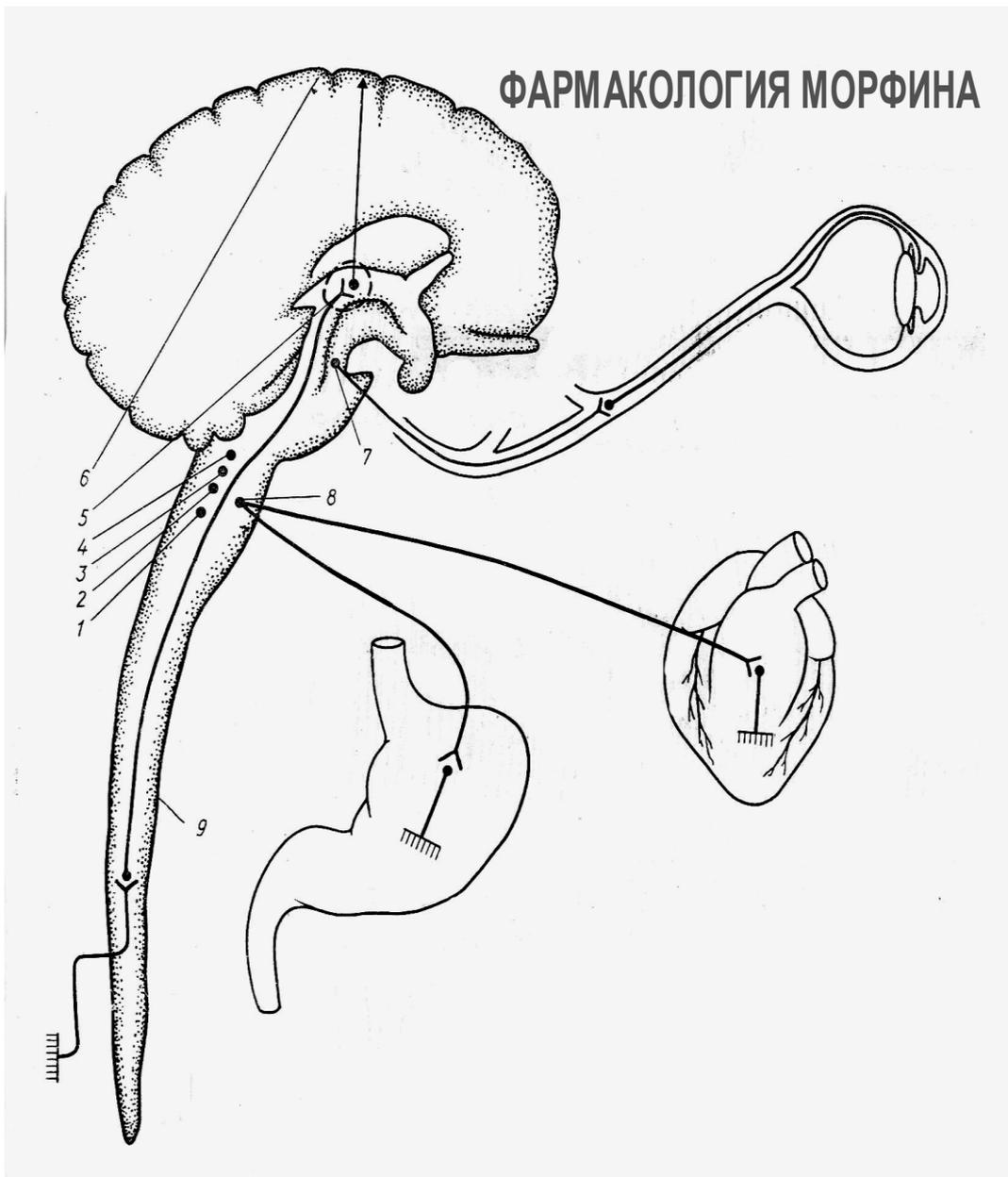


Рис. 22. «Мозаичность» действия морфина на ЦНС

Показания к применению:

1. Острые боли, угрожающие развитием болевого шока (*массивное кровотечение, травматический шок, ожоговый шок и др.*).
2. Тяжелый послеоперационный период.
3. Премедикация для потенцирования эффекта общих и местных анестетиков до операции и во время наркоза.
4. Инфаркт миокарда, одышка при острой левожелудочковой недостаточности (*ночной приступ сердечной астмы*).
5. Терминальные состояния, включая неоперабельных онкологических больных.
6. Послеоперационный кашель (*в торакальной хирургии при обширных операциях и травмах грудной клетки*).
7. Острый отек легких (*уменьшение преднагрузки*).

Противопоказания к применению морфина:

1. Ранний детский возраст (*до 3-х лет*).
2. Печеночная недостаточность.
3. Эмфизема, астма.
4. Повышенное внутричерепное давление.
5. Гипотиреоз.
6. Беременность.
7. Состояние после холецистэктомии.
8. Выраженная гипотония.

Характеристика препаратов

Морфилонг (*морфина гидрохлорид + поливинилпирролидон*). Мощный анальгетик с длительным действием (22-24 ч.), т.е. 4-6 раз превышает продолжительность болеутоляющего эффекта морфина. Менее выражены побочные эффекты. Применяется в послеоперационном периоде и при резко выраженном болевом синдроме.

Промедол. Оригинальный отечественный синтетический анальгетик, производное пиперидина. В 4-5 раз менее активен, чем морфин. Продолжительность действия 3-4 часа. Оказывает снотворное действие. В меньшей степени угнетает дыхание и слабо возбуждает вагус и рвотный центр. Оказывает спазмолитическое действие (снижает тонус мочеточников и бронхов). Можно сочетать с холинолитическими и спазмолитическими средствами.

Промедол используют в качестве премедикации, самостоятельно или в сочетании с нейролептиками или транквилизаторами. Применяется перед проведением бронхо-, эзофагоскопии и других видах инструментальных и рентгеновских обследований. Оказывает спазмолитическое действие на шейку матки, ускоряя ее раскрытие, повышает тонус и усиливает сокращения мускулатуры матки. Последнюю дозу препарата вводят за 30 - 60 минут до родоразрешения во избежание наркотической депрессии плода и новорожденного.

Оmnopон. (*состав – морфин г/х, наркотин, кодеин, папаверин г/х, тебаин*). Широко применяется у врачей скорой помощи и в терапевтических стационарах. Обладает выраженным анальгетическим и противошоковым действием. Вызывает брадикардию. Слабее морфина угнетает дыхание. Чаще применяется при спастических болях. Вызывает эйфорию и лекарственную зависимость.

Фентанил – синтетический анальгетик. Под названием сублимаз (*sublimaze*) он введен в клиническую медицину как внутривенный анестетик для премедикации.

Аналоги фентанила:

Оказывают на организм качественно подобное фармакологическое действие опиатного типа и отличаются только по эффективности и продолжительности действия.

1. **3-метилфентанил** - в 600 раз превышает морфин и в 100 раз героин по эффективности. Минимальная летальная доза 250 мкг.
2. **Альфа-метилфентанил** (*белый китайец-china white*), синтетический героин - в 2 раза сильнее самого фентанила и в 200 раз сильнее морфина. Продолжительность действия -- 4 часа.
3. **Суфентанил** (*sufentanyl*) - используется в кардиохирургии.
4. **Карфентанил** - очень сильный анальгетик, используемый в ружейных капсулах для обездвиживания диких животных.

5. *Лофентанил (lofentanyl)* - отличается очень длительным действием, эффективен в травматологии.
6. *Альфентанил (alfentanyl)* - анальгетик ультракороткого действия (10 минут) и т.д.

Фентанил, обладает очень высокой анальгетической активностью, превосходит по активности морфин (в 100-200 раз). Отличительной особенностью фентанила является кратковременность вызываемого им обезболивания (20-30 минут). Эффект развивается через 1-3 минуты. Выделяется из организма медленнее, чем морфин (до 7 дней). На 80% связывается с белками плазмы. Кроме выраженного угнетения дыхательного центра, фентанил вызывает ригидность и спастические сокращения мышц дыхательной мускулатуры (межреберной и диафрагмальной). Для нормализации дыхания, помимо обязательного перевода на ИВЛ, рекомендуется вводить атропин. При обезвоживании чувствительность к фентанилу повышается. Применяют для **нейролептаналгезии** совместно с нейролептиком дроперидолом. Такой вид анальгезии используют тогда, когда больной должен быть в сознании, например при инфаркте миокарда.

Дипидолор. В дозе 30 мг сильнее морфина по обезболивающему действию примерно в 2 раза. Продолжительность действия 12-14 час. Гораздо реже вызывает тошноту и рвоту. В меньшей степени влияет на дыхание. Применяется для обезболивания в послеоперационном периоде.

Пентазоцин – агонист δ - и κ – рецепторов и антагонист μ – рецепторов. Уступает морфину по анальгетической активности и длительности действия, но при его применении относительно невелика вероятность возникновения лекарственной зависимости. Он меньше, чем морфин, угнетает дыхание. В отличие от морфина, пентазоцин вызывает повышение венозного давления, давления в легочной артерии, в результате увеличивается нагрузка на сердце.

Бупторфанол – агонист κ – рецепторов и слабый антагонист μ – рецепторов, по фармакологическим свойствам сходен с *пентазоцином*. Активнее морфина в 3-5 раз. Аналогично пентазоцину повышает давление в легочной артерии и активизирует работу сердца.

Бупренорфин – синтетик, производный тебаина, частичный антагонист μ – рецепторов. Обладает высоким сродством к опиоидным рецепторам. Характерно медленное (0,5-1,5 ч) наступление эффекта. По анальгетической активности превосходит морфин в 20 раз и действует более продолжительно (7-8 ч). Не угнетает или слабо угнетает дыхание. Не вызывает привыкания и лекарственной зависимости. Абстиненция протекает менее тягостно, чем у морфина. Широко применяется в онкологии и для послеоперационной анальгезии. Чаще принимается сублингвально, а также в/в, в/м, п/к, ингаляционно и эпидурально.

Кодеин. Как анальгетик значительно слабее морфина (почти в 7 раз). Противокашлевое действие кодеина слабее, чем у морфина, однако вполне достаточное для практики. В отличие от морфина хорошо всасывается при приеме внутрь, меньше угнетает дыхание, меньше вызывает сонливость, обладает меньшей спазмогенной активностью, не вызывает эйфории, медленнее развивается зависимость. Необходимо отметить, что кодеин в больших дозах устраняет у морфинистов явления абстиненции, в связи с чем, его используют в качестве заменителя морфина.

Применение: сухой, саднящий, непродуктивный кашель; борьба с хронической болью у онкобольных, согласно трехступенчатой схемы ВОЗ – кодеин (50-150 мг) + ненаркотический анальгетик + вспомогательные средства (глюкокортикоиды, антидепрессанты, противосудорожные, психотропные и др.).

Трамадол (трамал). Опиоидный синтетический анальгетик, обладающий центральным действием и действием на спинной мозг (*способствует открытию K^+ и Ca^{2+} каналов, вызывает гиперполяризацию мембран и тормозит проведение болевых импульсов*). Активирует опиоидные рецепторы (μ , δ , κ), с наибольшим сродством к μ -рецепторам на пре- и постсинаптических мембранах афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и ЖКТ. Угнетает обратный нейрональный захват норадреналина и усиливает высвобождение серотонина. Оказывает также противокашлевое действие, не нарушает моторику ЖКТ. Продолжительность действия 4-8 часов. Используется для лечения как онкологической, так и неонкологической боли в 70 странах мира. В онкологической практике препарат применяется длительно, в течение 2–3 лет, без развития привыкания (т.е. сохраняет анальгетический эффект и не приводит к развитию синдрома отмены). Суточная доза 400 мг. Не следует принимать данную лекарственную форму детям с массой тела менее 25 кг и в возрасте менее 14 лет.

Острое отравление морфином (передозировка):

Чувствительность к токсическому действию морфина у людей сильно варьирует. Обычно острое отравление морфином лиц, ранее не принимавших наркотические анальгетики, происходит при приеме его внутрь более 120 мг или парентерально более 30 мг. Для взрослых летальная доза составляет 250 мг. Развивается вначале сон, переходящий в стадию наркоза, затем глубокой комы и паралича дыхательного центра.

Кожа становится сухой, холодной и цианотичной. Зрачки резко сужены. Отмечается понижение температуры тела и мочеотделения. Частота дыхания значительно снижается (*иногда до 2-4 вдохов в минуту по типу Чейн-Стокса*). Артериальное давление сначала остается нормальным, но по мере развития гипоксии снижается. Развивается брадикардия. Скелетные мышцы расслабляются, нижняя челюсть отвисает (возможно, западение языка).

Смерть при отравлениях морфином обычно наступает в течение первых 6 часов, вследствие дыхательной недостаточности, обычно сопровождающейся отеком легких. Считают, что если после отравления проходит более 12 часов, прогноз становится благоприятным, поскольку морфин быстро разрушается в организме. Для диагностики отравления существенными являются следующие симптомы: *кома при сохранении коленных рефлексов, глубокое угнетение дыхания, резкое сужение зрачков*.

Меры помощи

1. **Специфические.** Прежде всего, следует **восстановить дыхание** введением специфических антагонистов. С этой целью вводится полный антагонист - **налоксон (наркан)**. Действие налоксона настолько специфично, что если после введения в общей сложности 10 мг нет эффекта, то можно сомневаться в правильности

диагноза морфинового отравления. При хроническом отравлении налоксон не применяют, поскольку, блокируя рецепторы, он может вызвать абстиненцию.

Налтрексон – также универсальный антагонист опиоидных рецепторов. Он примерно в два раза эффективнее налоксона и действует значительно дольше. У нас в стране налоксона практически нет, а потому чаще используют частичный антагонист – **налорфин**. При глубоком угнетении дыхания – ИВЛ. В связи с тем, что продолжительность действия антагонистов значительно короче, чем действие морфина, они могут вводиться дважды. Если дыхание не восстанавливается в течение 5 мин после введения антагониста, 50-75% от первоначальной дозы его должно быть введено повторно. Необходимо учитывать, что налорфин может угнетать дыхание.

2. Неспецифические:

- *удаление не всосавшегося яда* – промывание желудка раствором **калия перманганата**, который является отличным окислителем морфина. Промывание нужно делать даже при парентеральном введении морфина, т.к. происходит частичное его выделение слизистой ЖКТ в просвет кишечника;

- согревание больного;
- при судорогах назначают реланиум или другие противосудорожные средства;
- мероприятия по борьбе с коллапсом (кофеин, эфедрин и др.).

Хроническое отравление (морфинизм)

Развитие пристрастия (наркомании) закономерно сопровождается повторным введением наркотических анальгетиков. Различают **психическую** и **физическую** зависимость.

Основой возникновения и проявления психической зависимости является эйфория, желание принимать препарат, седативный эффект и индифферентное отношение к воздействиям внешней среды.

Физическая зависимость формируется при повторных введениях наркотика и постепенно у организма формируются тягостные ощущения невозможности обходиться без приема наркотического средства. Развивается потребность в повторных введениях для того, чтобы предотвратить возникновение неприятных физиологических нарушений. Возникает «синдром отмены» или **абстиненция**. Синдром отмены наиболее выражен в случае прекращения приема после длительного применения наркотиков. Развитие физической зависимости возможно и после довольно непродолжительного медицинского использования препарата. Скорость развития физической зависимости определяется предрасположенностью человека, частотой введения препарата и его дозой. Обычно заметные симптомы абстиненции проявляются после отмены препарата, принимавшегося в течение 1 недели.

Признаки и симптомы морфиновой абстиненции

1. Гиперактивность вегетативной нервной системы:

- возбуждение симпатической нервной системы проявляется в появлении слезотечения, насморка, потливости, появление гусиной кожи, расширение

нии зрачков, повышении артериального давления и тахикардии, повышении температуры тела;

- возбуждение парасимпатической нервной системы: потливость, рвота, затрудненное дыхание, боли в животе и диарея.

2. Повышенное психическое возбуждение: беспокойство, зевота, галлюцинации, тревожность, агрессивность, тремор, бессонница.

3. Мышечная и суставная боль.

Синдром отмены проявляется через 6-12 ч после последнего введения препарата и интенсивно нарастает. Симптомы продолжаются в течение 2-3 суток. Для предупреждения или ликвидации этих явлений необходима очередная доза. Наиболее продолжительный симптом - бессонница, может длиться 4 недели и более.

3-ий признак наркомании - *развитие толерантности*. Явления устойчивости, ослабления действия. В этой связи наркоман все время вынужден повышать дозу анальгетика.

Опасность развития наркомании и является главной причиной ограничения применения данных препаратов в медицине. Из аптек их отпускают строго, только по специальным бланкам, препараты хранятся по списку «А».

Взаимодействия наркотических анальгетиков

Угнетающее действие морфина на дыхание резко усиливается, если одновременно назначают *снотворные средства, общие анестетики, нейролептики* или другие вещества, снижающие активирующее влияние афферентной импульсации на дыхательные нейроны. Применение морфина особенно опасно в состоянии опьянения. Даже небольшие дозы морфина (0,3-0,4 мг) могут оказаться смертельными, если в крови имеется высокая концентрация *алкоголя*.

Угнетение дыхания усиливается, если морфин применяется в послеоперационном периоде вскоре после применения *миорелаксантов*, так как анальгетик также нарушает эфферентную иннервацию дыхательной мускулатуры.

Ингибиторы МАО усиливают действие наркотических анальгетиков, вызывая тревогу, спутанность сознания и глубокое угнетение дыхания. Применение этих препаратов на фоне действия морфина может привести к значительному снижению артериального давления.

Морфин ослабляет действие *диуретических средств*.

6.2. Спирт этиловый

Алкоголь - вещество, сочетающее в себе свойства медицинского препарата, естественного метаболита организма человека, токсичного ксенобиотика, пищевого продукта и алиментарного фактора, который может существенно влиять на эффективность лекарственной терапии. Алкоголь и алкогольные напитки могут оказывать неблагоприятное воздействие на метаболизм многих лекарственных веществ в организме человека. Однократное или хроническое употребление этилового спирта является прямым противопоказанием к назначению целого ряда лекарственных средств. Отравления этиловым спиртом в течение многих лет занимают ведущее место среди бытовых отравлений в нашей стране по абсолютному числу ле-

тальных исходов. Все это обуславливает актуальность проблемы влияния этилового спирта на организм человека, взаимодействия лекарств и алкоголя. В медицинской практике спирт этиловый обычно используется как наружное антисептическое (для обработки рук хирурга, операционного поля, дезинфекции хирургических инструментов и т.д.) и раздражающее средство (для обтираний, компрессов). Кроме того, этиловый спирт применяется для изготовления настоек, экстрактов, лекарственных форм, применяемых наружно, в качестве растворителей в химической практике, служит сырьем для ряда химических производств.

Этиловый спирт (алкоголь) – вещество наркотического типа действия с общим угнетающим действием на ЦНС. Действие нарастает с увеличением концентрации этилового спирта в крови и тканях мозга и проявляется в виде трех основных стадий: стадии возбуждения, стадии наркоза и агональной стадии.

Фармакокинетика этанола

Всасывание. При приеме внутрь этанол быстро и полно всасывается из ЖКТ путем диффузии во всех отделах пищеварительного тракта, особенно интенсивно в желудке (около 20%), двенадцатиперстной кишке (80%). Максимальная концентрация достигается через 2 часа после приема.

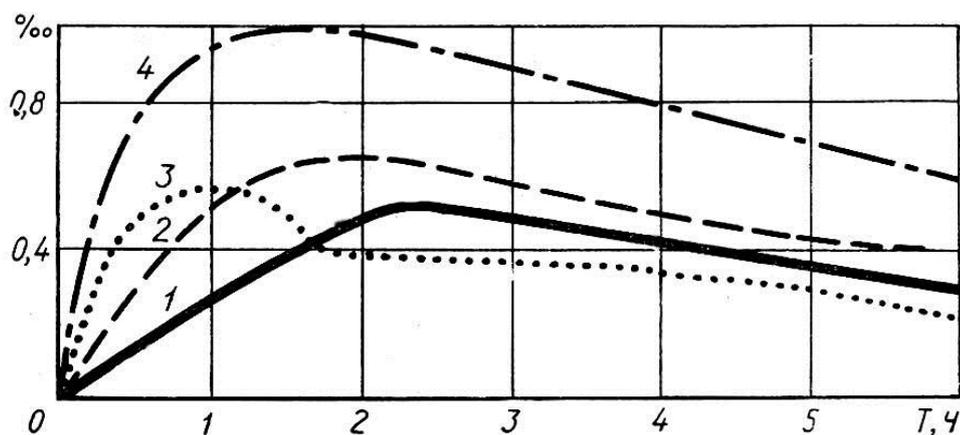


Рис. 23. Скорость всасывания этанола в зависимости от состава пищи в желудке
1. картофель; 2. масло; 3. мясо; 4. пустой желудок.

После приема натощак максимальная концентрация этанола в крови достигается через 30 минут. Скорость всасывания зависит от концентрации раствора и его количества, степени наполнения желудка и кишечника, их моторики, характера содержимого. Абсорбция этанола значительно замедляется (рис. 23) при одновременном приеме продуктов, обладающих обволакивающими свойствами (картофель, масло, каша и др.). Тормозят поступление этанола в кровь также сахар и фрукты, дубильные вещества. Напитки, содержащие углекислый газ, наоборот, существенно повышают всасывание этилового спирта, так как стимулируют кровообращение в кишечнике.

Распределение этанола происходит быстро, и уровень в крови и тканях становится примерно одинаковым. Из крови в ткани и жидкие среды организма этанол проникает путем пассивной диффузии.

Этанол обладает выраженной органотропностью: в тканях головного мозга его концентрация превосходит содержание в крови. Высокие концентрации этанола наблюдаются также в секрете простаты, яичках и сперме, оказывая токсическое влияние на половые клетки. Спирт этиловый легко проникает через плаценту и в значительном количестве накапливается в крови, органах плода и амниотической жидкости, а также проникает в молоко в период лактации.

Биотрансформация. В основном происходит в печени путем гидроксилирования до ацетальдегида, что обеспечивается *алкогольдегидрогеназой* и *каталазой*. В меньшей мере метаболизм осуществляется микросомальной этанолокисляющей системой, а также оксидазами и пероксидазами тканей.

В дальнейшем ацетальдегид окисляется с помощью *альдегиддегидрогеназы* митохондрий и цитоплазматического ретикулума гепатоцитов и клеток головного мозга. При систематическом употреблении этилового спирта ферменты подвергаются индукции, в результате чего происходит ускорение биотрансформации этанола, с возникновением толерантности.

При приеме обычных доз скорость окисления не зависит от времени и концентрации вещества. Количество алкоголя, окисляемого за единицу времени, примерно пропорционально массе тела или печени.

При печеночной недостаточности скорость биотрансформации и элиминации алкоголя из организма значительно снижается, а иногда даже полностью прекращается. Взрослый человек может метаболизировать 7-10 г алкоголя в час (8 г этанола = 25 мл водки).

Концентрацию этанола в крови (в ‰) можно рассчитать путем умножения количества (в мл) выпитого спиртного (40%) на коэффициент 0,0064. Наоборот, зная концентрацию этанола в крови (в ‰), можно определить количество выпитого спиртного (в мл) при умножении на коэффициент 156. Если прием алкоголя происходил за несколько часов до определения, учитывается также скорость биотрансформации (25 мл/час для здорового мужчины массой 70 кг).

Факторы, влияющие на биотрансформацию этанола

1. Активность алкогольдегидрогеназы. Определяется возрастными и генетическими особенностями (активность имеет четкие различия у представителей разных рас).

2. Половые различия. У мужчин, в отличие от женщин, значительная часть этанола метаболизируется алкогольдегидрогеназой желудка, поэтому при пероральном приеме равных доз уровень алкоголя в крови у женщин существенно выше, чем у мужчин.

3. Частота и регулярность употребления алкоголя. У лиц, систематически употребляющих алкоголь, уровень его биотрансформации повышается в 1,5-2 раза (результат индукции микросомальных ферментов печени).

Элиминация. 10 % этанола выделяется в неизменном виде через легкие, кожу и почки. Остальные 90% окисляется в печени (*скорость окисления 96° этанола до 8 мл/час – коэфф. Видмарка*). Кроме того неизменный этанол удаляется также с молоком у женщин в период лактации.

Фармакодинамика этанола

В медицинской практике используется *местное, рефлекторное и резорбтивное* действие этанола (рис. 24). При местном применении этанол проявляет *раздражающее, вяжущее и антисептическое действие*.

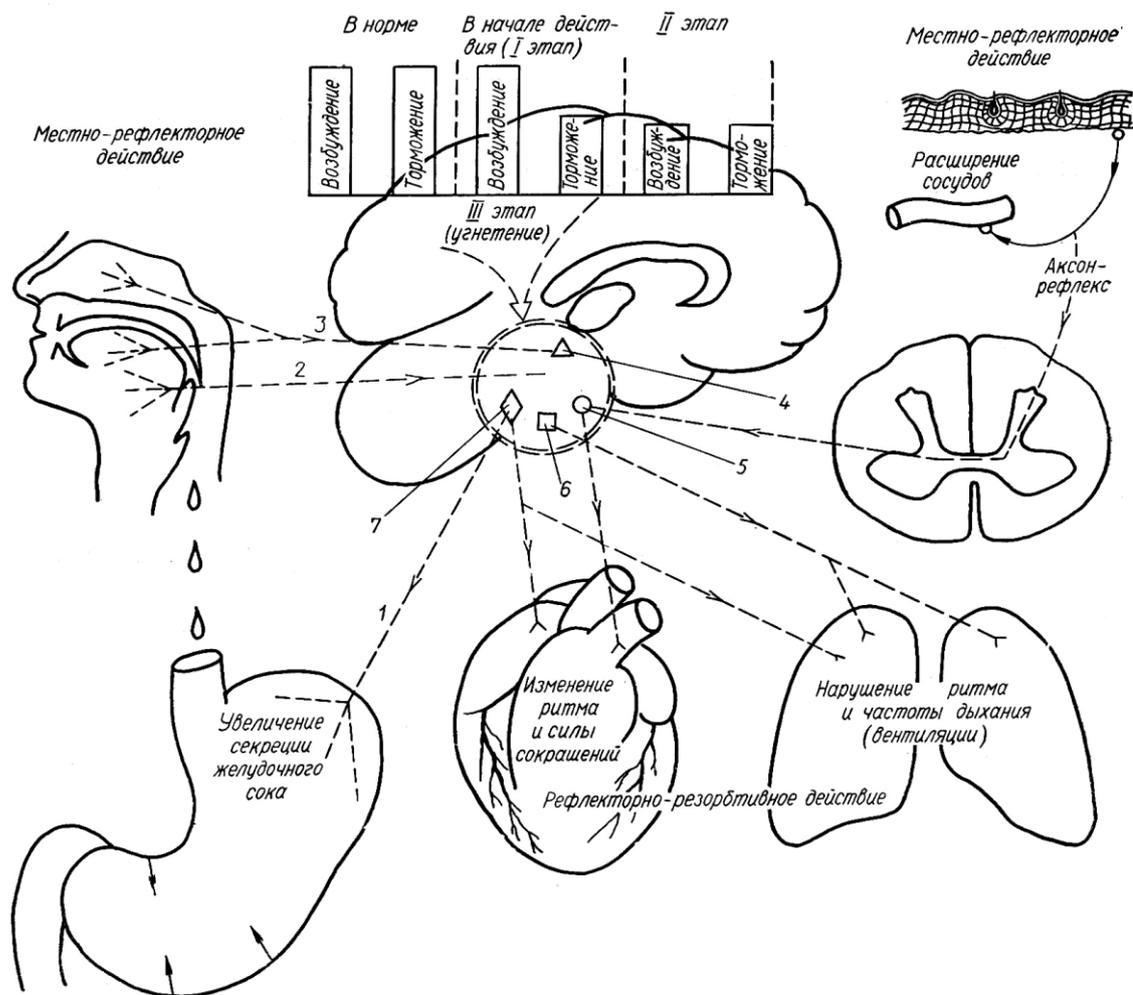


Рис. 24. Фармакодинамика этилового спирта (рефлекторно-резорбтивное действие)
 1.- *p.vagus*; 2. верхний гортанный нерв; 3. тройничный нерв; 4. ядро тройничного нерва;
 5.сосудодвигательный центр; 6. дыхательный центр

Раздражающий эффект этанола тесно связан с его способностью легко растворяться в липидах и быстро проникать в глубокие слои кожи. Здесь этанол раздражает чувствительные нервные окончания, вызывает ощущение жжения, пощипывания и покалывания, а также гиперемии. Через механизм сегментарных трофических рефлексов, замыкающихся в симпатических центрах спинного мозга, в результате раздражающего действия этанола изменяется регионарная гемодинамика. Данное свойство этанола используется:

- при простудных заболеваниях растирается область грудной клетки **30-40%** спиртом (доминантный очаг раздражения на коже рефлекторно снижает кашлевой эффект, в результате изменения гемодинамики в легочной ткани и бронхах снижается воспалительная реакция и улучшается бронхиальная вентиляция);
- при обморожениях (улучшается циркуляция крови в верхних слоях кожи);
- при суставных и мышечных болях, ушибах, радикулите (рефлекторное уменьшение болей).

Раздражение вкусовых рецепторов языка низкими концентрациями этанола способствует повышению аппетита, Напротив, при использовании высоких концентраций возникает спазм пилорического сфинктера, раздражение слизистой желудка и рвота.

Вяжущее действие этанола обусловлено его способностью вызывать денатурацию белков тканей. Дубящее действие спирта на кожу снижает ее чувствительность, способствует снижению болевых ощущений, потоотделения, зуда. Это свойство используется:

- для профилактики пролежней;
- для предупреждения образования пузырей при ожогах.

Антисептический эффект связан с денатурацией цитоплазматических и мембранных белков микробных клеток. В отличие от большинства водных растворов антисептиков, этанол хорошо проникает через эпидермис в глубокие слои дермы. Бактерицидное действие проявляется в концентрации **70%** и используется для обработки рук хирурга и операционного поля, а также для лечения начальных стадий местных гнойных поражений кожи (панариций, фурункулов и т. п.). При более высоких концентрациях (**90 и 95%**) дубящее действие препятствует проникновению этанола в глубокие слои и антисептический эффект снижается.

Резорбтивное действие этанола. Имеет место при пероральном приеме этанола после его всасывания или внутривенном введении. В медицине резорбтивное действие используется крайне редко в следующих ситуациях:

- как антагонист при отравлении метиловым спиртом;
- для парентерального питания больных с кахексией, находящихся в критическом состоянии (50-70 г/сут. 5% раствора этанола включается в состав противошоковых жидкостей);
- при отеке легких, как пеногаситель (используется способность этилового спирта понижать поверхностное натяжение жидкостей). Проводят ингаляцию 30-40% раствора спирта в смеси с кислородом в течение 10-15 минут.

Действие алкоголя на ЦНС. Под влиянием этанола в первую очередь страдают зоны коры, ответственные за торможение (лобные и теменные области), где снижается возбудимость нейронов. Угнетающее действие этанола на ЦНС нарастает с увеличением концентрации этилового спирта в крови и тканях мозга. Это проявляется в виде трех основных стадий.

1. Стадия возбуждения. Является результатом ослабления процесса торможения, в результате чего процессы возбуждения начинают преобладать над тормозными. В этой стадии алкоголь действует как стимулятор, вызывающий психомоторное возбуждение. Возникшая эйфория сопровождается раскрепощением эмоций человека: повышается настроение, появляется ощущение расслабленности, снижаются уровень тревоги, появляются неоправданная радость, глупый смех, чрезмерная общительность, легкость в суждениях, исчезает сдержанность, стыдливость и т.д.

Нарушаются и психомоторные реакции – изменяется поведение, адекватная оценка окружающей обстановки, самоконтроль и самооценка, критическое отношение к собственным поступкам. Фрагменты воспоминаний и ложных умозаключений воспринимаются как реальность и могут стать стимулом к неадекват-

ным высказываниям и действиям. Период возбуждения протекает при полном или частичном сохраненном сознании. В дальнейшем, при увеличении дозы алкоголя и, особенно под воздействием провоцирующих факторов окружающей обстановки, появляется агрессивность, нарушается способность к самоконтролю.

2. *Стадия сна* развивается при дальнейшем повышении концентрации алкоголя в крови. Появляется сонливость, сознание становится спутанным и, наконец, вовсе утрачивается. При этом парализуется деятельность и нижележащих структур мозга. Нарушается координация движений, глазодвигательных нервов (предметы начинают двоиться) и т.д. В результате нарушения координации движений и понижения рефлексов ухудшается способность к управлению транспортом. При алкогольном сне отсутствует чередование периодов быстрого и медленного сна и такой сон не приносит никакого облегчения.

3. *Стадия хирургического наркоза* возникает при дальнейшем повышении концентрации спирта в крови. Возникает значительное снижение функциональной активности нейронов не только головного, но и спинного мозга (рефлексы угнетаются и постепенно угасают). Существенно снижается мышечный тонус. В дальнейшем наступает паралич жизненно важных центров продолговатого мозга (дыхательный и сосудодвигательный). Наступает стадия полного паралича ЦНС, или *агональная стадия*.

Этанол обладает умеренной анальгезирующей способностью, уменьшает остроту восприятия стрессорных факторов, снижает чувство страха. Однако «наркотическая широта» у него невелика, и в дозах, вызывающих угнетение функций спинного мозга и исчезновение рефлексов, он подавляет также деятельность дыхательного центра. Эта особенность, а также длительный, сильно выраженный период возбуждения делают этиловый спирт практически непригодным для наркоза.

Сердечнососудистая система. Даже при употреблении умеренного количества этанола отмечается значительное угнетение сократительной функции миокарда в связи с накоплением ацетальдегида в кардиомиоцитах. На сосуды этанол оказывает вазодилатирующее действие. Это связано с угнетением сосудодвигательного центра, а также с прямым расслабляющим действием на гладкую мускулатуру сосудов ацетальдегида. В результате расширения сосудов кровь перераспределяется в емкостные сосуды брюшной полости и конечностей, что вызывает резкое побледнение кожи и сосудистый коллапс.

Влияние этанола на терморегуляцию. Угнетение сосудодвигательного центра приводит к дилатации кожных сосудов, вследствие чего кожа краснеет и появляется ложное ощущение тепла, которое не сопровождается повышением температуры тела. За счет вазодилатации и потоотделения значительно повышается теплоотдача и на фоне угнетения теплопродукции может приводить к резкому переохлаждению.

Диуретическое действие этанола имеет центральный генез. Снижается продукция антидиуретического гормона гипофиза (АДГ).

Влияние на пищеварительную систему. Повышается секреция слюнных желез, усиливается секреция соляной кислоты и стимуляторов желудочной секреции – гастрин и гистамина. Напротив, активность пепсина снижается. В высо-

ких концентрациях этанол также снижает моторную функцию желудка, возникает спазм привратника. В результате раздражающего действия на слизистую, возможна рвота.

Острое отравление этанолом. Острые отравления этиловым спиртом занимают ведущее место среди бытовых отравлений и являются причиной более 60% всех смертельных случаев от различных интоксикаций. Степень интоксикации зависит от трех факторов: 1) концентрации этанола в крови; 2) скорости увеличения уровня алкоголя; 3) времени, в течение которого сохраняется повышенный уровень этанола в крови. На степень интоксикации оказывают влияние и присутствие в организме других лекарственных средств, оказывающих угнетающее действие на ЦНС.

Основное значение при развитии острой интоксикации этанолом имеет нарушение обмена медиаторов в головном мозге, различных тканях и органах под воздействием на организм основного метаболита алкоголя – *ацетальдегида*. В результате взаимодействия ацетальдегида с медиаторами норадреналином, дофамином и серотонином образуется ряд высокотоксичных соединений (тетрагидропапаверины, тетрагидроизохинолины и тетрагидробетакарболины и др.). В свою очередь, они способны вступать во взаимодействие с опиатными рецепторами, активировать их и высвободить эндорфины, ингибировать КОМТ и MAO мозга, блокировать захват дофамина и норадреналина нервной тканью. Некоторые из этих соединений являются сильными галлюциногенами.

Ацетальдегид, кроме того, увеличивает освобождение адреналина, в результате развивается тахикардия, повышается потребность миокарда и других тканей в кислороде, повышается АД. В результате нарушения функции печени, в крови накапливаются жирные кислоты, молочная (лактат), пировиноградная (пируват) кислоты, глицерин и развивается метаболический ацидоз, что способствует развитию отека легких. Часто развивается гипогликемия и гипокальциемия, что приводит к развитию судорог. Смерть наступает от паралича дыхательного центра.

Особую опасность представляет острое отравление этанолом у детей. Токсической дозой этанола для детей раннего возраста является однократный прием 20 г 40% раствора этанола, а прием 50 г одновременно может привести к смертельному исходу в результате паралича дыхания.

При продолжительном употреблении алкоголя появляется тяга к его приему. При этом требуется увеличение дозы для того, чтобы достичь того же эффекта, т.е. возникает **толерантность**. Длительный прием алкоголя вызывает **психическую и физическую зависимость**, что приводит к неконтрольному употреблению алкоголя и сильно нарушает нормальное поведение, способствует проявлению безответственного отношения к семье и работе. После чрезмерного потребления алкоголя возникает фаза **абстиненции** (рис. 25) или похмельный синдром. Протекает очень болезненно, вплоть до смертельных исходов.

Абстиненция выражается в обострении невротических симптомов, иногда проявляющихся в виде острого алкогольного психоза («белая горячка»), который развивается на протяжении 2-3 дней.

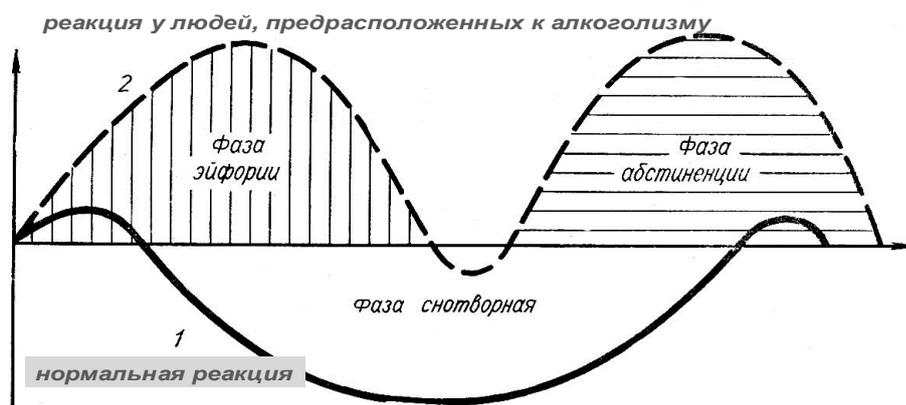


Рис. 25. Продолжительность и выраженность фаз действия алкоголя

В этот период выражены беспокойство, тревожность, дезориентация, страхи, нарушения сна, появляется дрожание рук, иногда переходящее в судорожный приступ, повышение кровяного давления, учащение пульса, сильное потоотделение, лихорадка, рвота. Позднее могут появляться галлюцинации (зрительные, обонятельные, тактильные, слуховые, болевые). Зрительные галлюцинации могут быть в виде маленьких «чертиков» или огромной величины «белых слонов». Продолжительность тяжелой абстиненции может продолжаться 2 – 3 недели. В это время опасными для жизни могут стать коллаптоидные реакции. Психические расстройства (паранойя, бред, ревность, энцефалопатия на фоне нарушения памяти на текущие события) продолжают еще 3 – 4 недели.

При одновременном назначении лекарственных препаратов и этилового спирта их взаимодействие может происходить сразу по нескольким механизмам, что имеет важное значение для прогнозирования последствий отрицательных взаимодействий (табл. 17).

Таблица 17

Взаимодействие этанола с некоторыми лекарственными препаратами

Препарат	Результат взаимодействия
Средства, угнетающие ЦНС (<i>седативные, транквилизаторы, нейролептики, антигистаминные, анальгетики, жаропонижающие, НПВС</i>)	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС
Снотворные и транквилизаторы – бензодиазепины	Потенцирование угнетающего действия на ЦНС. Стимулируют развитие привыкания и пристрастия к этанолу
Антидепрессанты – ингибиторы MAO	Развитие гипертонического криза
Дифенин	Блокада биотрансформации дифенина, повышение его токсичности
Гипотензивные средства	Развитие ортостатического коллапса

Вазодилататоры	Потенцирование вазодилатирующего эффекта, коллаптоидное состояние
Нитроглицерин, коронаролитики, спазмолитики	Острая сосудистая недостаточность, коллапс
Диуретики	Проявления гипокалиемии (рвота, диарея, снижение АД)
Непрямые антикоагулянты	Кровотечение, кровоизлияния во внутренние органы (в том числе в мозг)
Пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции
Парацетамол	Значительное повышение гепатотоксического действия парацетамола
Ацетилсалициловая кислота	Резкое повышение антиагрегационной способности аспирина, повышение кровотечения. Изъязвление слизистой желудка
Витамин В ₃ , триптофан, препараты цинка	Потенцирование токсического влияния этанола на печень
Тиамин, аскорбиновая кислота, антиоксиданты	Снижение токсического влияния этанола на печень
Метронидазол, фуразолидон, цефалоспорины, гипогликемические средства, производные сульфонил-мочевины, препараты мышьяка, ртути, тиоловые яды	Значительное усиление токсического действия этанола за счет блокады алкогольдегидрогеназы
Унитиол, ацетилцистеин, метионин	Уменьшение токсического действия этанола, за счет повышения активности алкогольдегидрогеназы
Индукторы микросомальных ферментов печени (<i>барбитураты, дифенин, ГКС и др.</i>)	Развитие перекрестной толерантности

Нейрохимические основы наркомании и алкоголизма

В патогенезе наркомании и алкоголизма значительную роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем мозга, прежде всего таких нейротрансмиттеров как опиоиды, дофамин, норадреналин, серотонин, глутаминовая кислоты, ГАМК, глицин и др. Сдвиги в нейромедиаторных системах имеют непосредственное отношение к формированию феномена пристрастия, абстинентного синдрома и толерантности.

Каждый наркотик имеет свой фармакологический спектр действия. Однако у всех веществ, способных вызвать синдром зависимости, есть общее звено фармакологического действия – катехоламиновая нейромедиация в лимбической системе мозга, в частности в *системе подкрепления*. Эта система участвует в регуляции эмоционального состояния, настроения, мотиваций, поведения человека, его адаптации к окружающей среде. Центральным звеном системы подкрепления являются дофаминергические нейроны. Воздействие этанола и наркотиков приводит к интенсивному выбросу из депо в этих отделах мозга катехоламинов, в первую очередь дофамина. Как результат – сильное возбуждение системы подкрепления. Такое возбуждение сопровождается положительно окрашенными эмоциональными переживаниями (эйфория).

После выброса катехоламинов срабатывает система обратной регуляции, приводящей к уменьшению их синтеза и быстрому разрушению. Возникает

временный дефицит катехоламинов. Данный нейрофизиологический процесс сопровождается падением настроения, ощущением вялости, слабости, эмоционального дискомфорта, депрессией. Такие состояния служат одним из побуждающих факторов к повторному приему наркотика или алкоголя, что способствует дополнительному высвобождению нейромедиаторов и временно компенсирует их дефицит и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Этот процесс сопровождается психоэмоциональным возбуждением и субъективным ощущением улучшения состояния. Однако свободные катехоламины быстро разрушаются, что приводит к дальнейшему падению их содержания, вновь ухудшению психоэмоционального состояния и соответственно к стремлению вновь использовать наркотик и т.д. Таким образом, формируется ускоренный кругооборот катехоламинов в ткани мозга и прежде всего, дофамина.

Важную роль в механизмах наркомании играет *опиоидная система*, участвующая в реализации механизмов боли, эмоций и мотиваций. Экзогенные опиоиды (морфин, кодеин, героин и др.) взаимодействуют с теми же опиоидным рецепторами головного мозга, что и опиоидные нейропептиды – энкефалины и эндорфины, которые активируют функциональную активность дофаминергической мезолимбической *системы вознаграждения (награды)*.

Еще одной причиной формирования синдрома похмелья является прямое действие на головной мозг ацетальдегида, который способен конденсироваться с серотонином и дофамином, что приводит к образованию *тетрагидроизохинолина*. Последний является галлюциногеном, и способствуют высвобождению эндорфинов, например *сальсолинола* (аналог морфина), вызывая тем самым эйфорию. Кроме того, в результате конденсации ацетальдегида с серотонином образуется еще один сильный галлюциноген – *гармалин* (ингибитор МАО). Образование сальсолинола и других морфиноподобных веществ под влиянием ацетальдегида и их влияние на опиоидные рецепторы – одна из причин возникновения алкогольной зависимости.

В механизмах формирования наркомании и алкоголизма участвует также тормозная ГАМК–ергическая система мозга. Хлорные каналы, которые играют основную роль в функционировании ГАМК – ергической системы, часто становятся мишенью для этанола. Возникающая функциональная слабость ГАМК – ергической системы имеет большое значение в формировании абстинентного синдрома, что подтверждается снятием симптомов абстиненции ноотропными препаратами, производными ГАМК: пирацетамом, фенибутом, пантогамом, натрия оксипутиратом и др.

Таким образом, сущность наркомании и алкоголизма состоит в активации лекарственными (химическими) веществами различных механизмов активации *системы вознаграждения*, которая в естественных условиях возбуждается в результате, например, достижения какой-либо цели. Такая искусственная подмена при доступности наркотиков не требует целенаправленного, творческого труда для того, чтобы достичь чувства удовлетворения, наслаждения естественным путем, что делает эту проблему еще и социальной.

6.3. Галлюциногены (*психодиспептики, психотомиметики*)

Являются наркотиками. Действие галлюциногенов искажает человеческие ощущения, мысли, эмоции и восприятие. Например, происходит искажение восприятия действительности («видят звуки» и «слышат цвета»), появляется чувство отчужденности от окружающего мира, возникает сильное ощущение счастья, перевозбуждение.

Актуальность проблемы сегодня состоит в том, что за последние 2 года произошло значительное злоупотребление наркотиками. Прием и экспериментирование с галлюциногенами, главным образом с *фенциклидином* и *ЛСД*, особенно распространена среди студентов ВУЗов и колледжей.

Марихуана (*дельта-9-тетра-гидроканнабинол*), **гашиш** (*содержит намного больше тетра-гидроканнабинола*). Получают из растения *Cannabis Sativa*. Основными эффектами являются:

- эйфория, чувство беззаботности, могут возникнуть галлюцинации;
- недостаток мотивации действий;
- несдержанность, повышенная разговорчивость;
- сухость во рту и горле;
- увеличение аппетита, обжорство;
- нарушение координации, снижение сосредоточенности, ухудшение памяти;
- учащенное сердцебиение.

Длительное потребление марихуаны часто вырабатывает у курильщиков психологическую зависимость. Кроме того, марихуана часто является **«стартовым»** наркотиком, который способствует переходу на «тяжелые» наркотики (*кокаин, героин, ЛСД и др.*). При продолжительном использовании курильщику требуется все большее количество марихуаны, т.е. возникает **толерантность**. При прекращении приема возникает **синдром отмены** (бессонница, беспокойство, раздражительность, депрессия и др.).

Диэтиламид лизергиновой кислоты (*ЛСД, от англ. lysergic acid diethylamide, LSD*). Получают из лизергиновой кислоты, которая содержится в спорынье - грибке, паразитирующем на ржи и других зерновых культурах.

Псилоцибин. Активный ингредиент гриба «поганка». Имеет химическое сходство с ЛСД.

Мескалин. Самый активный ингредиент кактуса пейота. Мескалин также производится синтетически. Доза в 350-500 мг может вызвать галлюцинации длительностью 5-12 часов.

Фенциклидин (*PCP – от англ. phencyclidine*) – синтетический наркотик. Эффекты: нарушение сознания, дезориентация, смятение, потеря памяти, сильнейшее возбуждение, крайне непредсказуемое, иногда эксцентричное или насильственное поведение. Даже за короткий период употребления фенциклидина могут возникнуть нарушения психики, которые напоминают приступы шизофрении, сильной депрессии, потерю способностей к восприятию информации.

Последствия и опасности употребления галлюциногенов:

- неприятная психическая реакция, вызванная приемом галлюциногенов (*чувство паники, смятение, подозрительность, раздражительность, по-*

теря способности принимать решения) и как следствие снижение результатов в школе, на работе;

- резкая смена настроения, паранойя;
- неразбериха в мыслях, разочарованность, депрессия и ощущение изолированности, ослабление мышления и самооценки, ведущее к нерациональному поведению и высокой вероятности несчастных случаев;
- неожиданные и непредсказуемые вспышки насилия;
- генетические нарушения;
- тяжелая депрессия, которая в некоторых случаях сопровождается стремлением к самоубийству.

Глава 7. Психотропные средства в терапии неврозов и психозов

В последние десятилетия наблюдается значительный рост нервно-психических заболеваний. По данным ВОЗ от 30 до 50% больных, обращающихся к врачам общемедицинской сети, составляют лица с функциональными расстройствами нервной системы. Тяжелые психические заболевания, требующие госпитализации пациентов, составляют около 1 % от всех заболеваний, что требует назначения антипсихотических средств, уменьшающих продуктивную симптоматику психозов (галлюцинации, бред, агрессивность и др.).

*Среди нейротропных средств центрального действия важное место занимает группа **психотропных препаратов**, действующих преимущественно на психические функции человека, корригирующие его эмоции, мотивации, психомоторную активность и поведение в целом. К психотропным средствам, угнетающим преимущественно психическую деятельность человека и оказывающим лечебное действие, относятся нейролептики, транквилизаторы и седативные средства.*

7.1. Нейролептики

Препараты этой группы обладают выраженным антипсихотическим действием и в разной степени выраженности седативным действием. Основу антипсихотического эффекта составляет устранение симптоматики психозов - бреда, галлюцинаций и дальнейшее развитие заболевания (шизофрения, маниакальные психозы, белая горячка и др.). Сильным седативным действием обладают *аминазин, левомепромазин, галоперидол, дроперидол*. Некоторые нейролептики (*тиоридазин, сульпирид*), обладают слабым седативным действием и даже могут повышать возбудимость ЦНС.

Механизм действия нейролептиков разнообразный и объясняется блокадой различных типов центральных и периферических рецепторов (табл. 18).

Все нейролептики (типичные и атипичные) являются антагонистами (блокаторами) в ЦНС всех 5 типов дофаминовых рецепторов, с преимущественной блокадой D_2 – рецепторов. Антипсихотический эффект у нейролептиков увеличивается с повышением аффинности к D_2 -рецепторам.

Типичные нейролептики

производные фенотиазина:

- **Хлорпромазин** (аминазин)

- Трифлуоперазин (трифтазин)
- Левомепромазин (тизерцин)
- Тиоридазин (меллерил, сонапакс)
- Фторфеназин
- Пипотиазин (пипортил)

производные бутерофенона:

- Дроперидол
- Галоперидол (сенорм)

производные тиоксантена:

- Хлорпротиксен (труксал)

бензамиды:

- Сульпирид (эглонил)
- Тиаприд
- Сультоприд

Многие типичные нейролептики блокируют дофаминовые рецепторы пусковой зоны (trigger zona) рвотного рефлекса и поэтому обладают выраженной противорвотной активностью:

- Этаперазин
- Прохлорперазин (компазин)
- Трифлуоперазин (стелазин)
- Галоперидол

Атипичные нейролептики

производные дибензодиазепина:

- Клозапин (лепонекс, азалептол)
- Оланзапин (зипрекса)

По эффективности атипичные нейролептики сравнимы с классическими препаратами и обладают более высокой переносимостью.

Таблица 18

Механизм действия и эффекты нейролептиков

Блокада рецептора	Эффекты
D₂	<ul style="list-style-type: none"> • развитие антипсихотического и вторичного седативного эффектов; • развитие экстрапирамидных побочных явлений; • анальгезирующее действие; • противорвотное; • снижение содержания гормона роста и пролактина
5HT_{2a}	<ul style="list-style-type: none"> • угнетение негативной симптоматики, агрессивности, и улучшение психических функций; • ослабление депрессивной симптоматики; • антимигренозное действие; • снижение риска экстрапирамидных побочных эффектов
5HT_{2c}	<ul style="list-style-type: none"> • анксиолитический эффект; • усиление аппетита; • уменьшение пролактиновой реакции
5HT₃	<ul style="list-style-type: none"> • уменьшение тошноты и рвоты; • усиление антипсихотического и анксиолитического

	го действия
M₁- холинорецептор (<i>высокую тропность к мускариновым рецепторам имеют тиоридазин, хлорпротиксен, клозапин, оланзапин</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • корректирующее влияние на экстрапирамидные побочные явления; • возникновение периферических побочных эффектов (<i>синусовая тахикардия, сухость слизистых, нарушение аккомодации зрения, запоры, задержка мочи т.д.</i>)
центральные и периферические α₁ и α₂ адренорецепторы (<i>выражено у аминазина</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • выраженный седативный эффект; • гипотензивное действие; • нейровегетативные побочные эффекты (<i>тахикардия, головокружение</i>)
H₁- гистаминовые (<i>высокой антигистаминной активностью обладают терален и прометазин</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • седативный эффект; • увеличение аппетита; • антиаллергическое действие

Применение нейролептиков:

1. в психиатрии – для лечения различных форм шизофрении, психозов (снятия психомоторного возбуждения), при абстинентном синдроме у алкоголиков;
2. в хирургии – для премедикации, создания двигательного покоя после операции или при травме головного мозга;
3. в анестезиологии – для потенцирования действия наркотических, снотворных и болеутоляющих средств;
4. для создания искусственной гипотермии (при операциях на сердце, мозге) или для ликвидации злокачественной гипертермии;
5. при неукротимой рвоте, икоте (*галоперидол, этаперазин, компазин*).
6. для купирования гипертонических кризов (*дроперидол*) и лечения гипертонической болезни (*резерпин*).

Характеристика препаратов

Дроперидол. Оказывает быстрое, сильное, но кратковременное действие. Используют для профилактики шока при ожогах, а также для лечения отека легких, гипертонических кризов, нейролепанальгезии. Для нейролепанальгезии используется в/в в дозе 0,2-0,5 мг/кг обычно вместе с фентанилом. Индуктивный эффект проявляется через 2-3 минуты.

Являясь довольно мощным нейролептиком, дроперидол потенцирует эффект снотворных и анальгетиков. Обладает также выраженным противорвотным действием, оказывает α – адренолитический эффект, предотвращая спазм в системе микроциркуляции, обладает антистрессовым и противошоковым эффектом, местноанестезирующим, антиаритмическим действием.

Максимальная концентрация дроперидола в плазме достигается через 15 мин. Связывание с белками плазмы составляет около 90%. Период полувыведения равен приблизительно двум часам.

Побочные эффекты - экстрапирамидные расстройства, выраженная гипотензия, особенно у детей с гиповолемией.

Галоперидол. Один из самых активных нейролептиков. Обладает выраженным антипсихотическим действием. В 50 раз сильнее аминазина по проти-

ворвотному эффекту. Часто приводит к экстрапирамидным нарушениям (повышение мышечного напряжения, тремор).

Левомепромазин (тизерцин). По эффектам существенно не отличается от аминазина, но обладает мощным анальгетическим и антигистаминным действием. Часто применяют при невралгии тройничного нерва и неврите лицевого нерва.

Трифлуоперазин (трифтазин). Сильнее аминазина по антипсихотическому эффекту. Менее выражены α – адренолитические свойства. Отсутствует способность, присущая аминазину, вызывать скованность и оглушенность.

Перициазин (неулептил). Обладает мягким успокаивающим действием. Снижает конфликтность, злобность, агрессивность. Нормализует поведенческие реакции («корректор поведения»).

Эглонил. Оказывает «регулирующее» действие: сочетает умеренную нейролептическую активность с антидепрессантными свойствами и слабым успокаивающим эффектом. *Тиоридазин* и *эглонил* широко применяются для коррекции поведения при психозах, олигофрении и др.

Побочные эффекты нейролептиков:

➤ **ЦНС:** усталость, сонливость, внутреннее беспокойство, спутанность сознания. Злокачественный нейролептический синдром (гипертермия, нарушение сознания, экстрапирамидные реакции).

➤ **Неврологические нарушения:** экстрапирамидные реакции (с-м Паркинсона - повышение мышечного тонуса, ригидность, тремор). Большинство атипичных нейролептиков имеют более высокий аффинитет к серотониновым 5HT₂-, чем к D₂ – рецепторам. Поэтому они не вызывают экстрапирамидных расстройств.

➤ **Гормональные и метаболические нарушения:** гиперпролактинемия, галакторея, аменорея, гинекомастия, нарушение половых функций, увеличение веса тела.

➤ **Вегетативные нарушения:** антиадренергические (гипотония, мышечная слабость, вялость); антихолинергические (сухость слизистых, мидриаз, тахикардия, снижение тонуса гладкой мускулатуры, миорелаксация).

➤ **Соматические нарушения:** кардиотоксичность (аритмия), гепатотоксичность (холестаз, желтуха), нарушение зрения (пигментарная ретинопатия), лейкопения, агранулоцитоз, аллергические реакции (*контактный дерматит*).

Средства для лечения маний

Для лечения и профилактики маний используются в основном *соли лития*. На психику здоровых людей литий в терапевтических дозах не оказывает ни возбуждающего, ни успокаивающего действия.

Лития карбонат широко применяется для лечения маниакальных состояний. Его успокаивающий эффект (нормализуется душевное равновесие) проявляется лишь у больных с маниакальными расстройствами при маниакально-депрессивном психозе. Кроме того применяется при шизофрении и психическом недоразвитии у детей.

Механизм действия лития основан на антагонизме его с ионами натрия. При маниакальных состояниях содержание ионов натрия в нейронах головного мозга увеличивается. Литий постепенно вытесняет его, нормализуя функцию натриевых каналов. Под влиянием препаратов лития также активизируется разрушение норадреналина и уменьшается его адренергическое действие на структуры мозга.

При лечении литием в организме снижаются уровни натрия и магния, задерживается вода и кальций (повышенная жажда, тремор, диспепсические расстройства, общая слабость, полиурия).

7.2. Транквилизаторы (анксиолитики)

Тревога и страх являются основными проявлениями ряда психических заболеваний. В развитии симптомов тревоги, страха, беспокойства существенную роль играют дисфункции во взаимодействии бензодиазепин/ГАМК-рецепторном комплексе, также нарушения функций медиаторных систем норадреналина и серотонина. Тревожные состояния при различных заболеваниях не поддаются лечению одними и теми же препаратами. Например, анксиолитики бензодиазепинового ряда, применяемые для лечения тревоги, малоэффективны при панических состояниях и фобиях. При лечении панических состояний помогают антидепрессанты, особенно избирательные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Транквилизаторы (от лат. *tranquillus* - спокойный) или анксиолитики (*anxius* - тревожный, охваченный страхом; *lysis* - растворение) – вещества, применяемые для лечения неврозов. Применяются при неврозах, неврастениях для устранения тревоги, внутреннего напряжения, страха, судорог.

Анксиолитики бензодиазепинового ряда – большая группа препаратов, широко применяемых в медицинской практике (табл. 19). Они обладают центральным миорелаксирующим и противосудорожным эффектами. В отличие от нейролептиков не имеют антипсихотической активности, слабо влияют на вегетативную нервную систему и не дают экстрапирамидных расстройств.

Таблица 19

Классификация транквилизаторов

Химическая группа	Международное название	Торговое название
Бензодиазепины	Нитразепам (выраженный снотворный эффект)	Эуноктин, Радедорм
	Диазепам (выраженное снотворное и противосудорожное действие)	Седуксен, Сибазон, Реланиум
	Феназепам (выраженный снотворный эффект)	Феназепам
	Тазепам	Нозепам, Оксазепам
	Хлозепид	Элениум
	Медазепам	Мезапам, Рудотель
	Темазепам	Сигнопам
	Лоразепам	
	Тофизопам	
Флуразепам	Дальман	

	(выраженный снотворный эффект)	
	Триазолам	Хальцион
	Флунитрозепам	Рогипнол
	Мидазолам	Дормикум
	Алпрозолам (используется как антидепрессант)	Ксанакс
	Клоназепам (выраженное противосудорожное и умеренное снотворное действие)	Клонопил
Производные дифенилметана	Амизил	
	Гидроксизин	Атаракс
	Мексидол	
Препараты других групп	Мебикар, Фенибут	

Фармакокинетика.

Большинство препаратов имеют высокую растворимость в жирах, поэтому быстро и хорошо всасываются. Малорастворимые в жирах – *оксазепам* (*нозепам, тазепам*). Большинство транквилизаторов, окисляясь в печени, образуют активные метаболиты, например, *десметил-диазепам*, циркулирующий в организме более 65 ч. По продолжительности действия транквилизаторы располагаются следующим образом (в порядке убывания): **Феназепам > Эленциум > Реланиум > Нозепам**.

Выбор бензодиазепинов для коррекции инсомний определяется не столько фармакодинамическими свойствами, сколько фармакокинетическими характеристиками препарата, а именно скоростью элиминации (табл. 20).

Таблица 20

Период полувыведения и продолжительность действия транквилизаторов

(Е.О. Борисова, 2000)

Короткого действия	T _{1/2} (час)	Средней продолжительности	T _{1/2} (час)	Длительно действующие препараты	T _{1/2} (час)
Мидазолам	1,5-3,5	Темазепам	8-12	Флуразепам	72-150
Триазолам	1,5-5,0	Лоразепам	10-20	Нитразепам	20-34
Бротизолам	5,0	Эстазолам	15-18	Флунитразепам	20-30
		Нозепам (тазепам)	6-20	Диазепам (седуксен)	24-48

При трудностях, связанных с засыпанием лучше назначать препараты с коротким действием (T_{1/2} менее 6 часов), что исключает проявлению остаточных седативных эффектов. При частых пробуждениях в течение ночи или раннем пробуждении целесообразны препараты средней продолжительности действия (T_{1/2} 8-15 часов), и длительно действующие (T_{1/2} более 15 часов), а при нарушениях сна в сочетании с тревожным состоянием в дневное время – полезны длительно действующие препараты.

Механизм действия. По механизму действия анксиолитики делятся на агонисты бензодиазепиновых рецепторов (*диазепам, феназепам и др.*) и агонисты серотониновых рецепторов (*буспирон*).

Бензодиазепины являются агонистами рецепторов, которые тесно связаны в одном комплексе с ГАМК_A - рецепторами (рис. 26). Участок связывания бензодиазепинового рецептора это компонент ГАМК_A-рецептора, причем сама

ГАМК не конкурирует за связывание рецептора с бензодиазепином, так как они имеют различные области связывания.

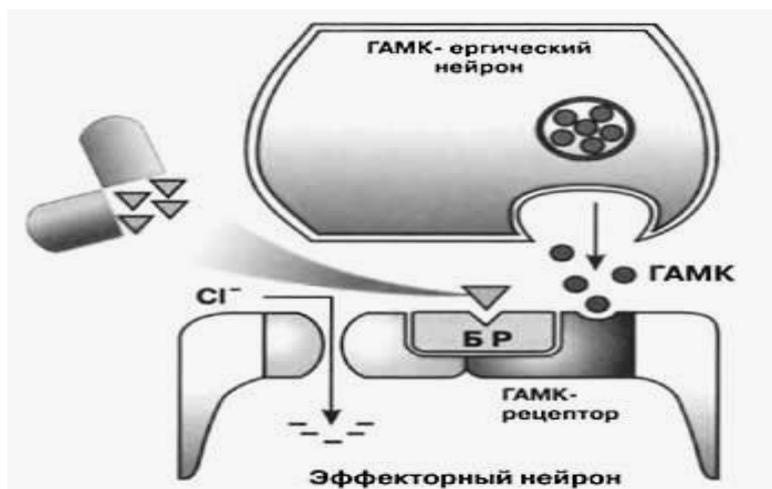


Рис. 26. Механизм синаптического действия транквилизаторов

При стимуляции бензодиазепиновых рецепторов наблюдается одновременная активация и ГАМК_A – рецепторов. Такое взаимодействие двух типов рецепторов комплекса проявляется в виде ГАМК – миметического эффекта, что приводит к повышению частоты открытия хлор зависимого канала для ионов хлора. Увеличение входящих токов хлора приводит к гиперполяризации мембраны и угнетению нейрональной активности и проводимости. Такое действие ГАМК приводит к торможению эмоциональных реакций (*анксиолитический эффект*), снижению возбудимости ЦНС (*седативный эффект*), повышению порога судорожных реакций (*противосудорожный эффект*), потенцированию угнетающего действия на ЦНС снотворных средств, наркотических анальгетиков и др., а уменьшение потока нервных импульсов, поддерживающих мышечный тонус приводит к *миорелаксирующему эффекту*.

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов, **флумазенил** (имидазобензодиазепин), блокирует действие агонистов этих рецепторов.

Как было сказано выше, в возникновении тревожных состояний играют роль такие моноамины, как норадреналин и серотонин. Обе моноаминергические системы могут дополнять друг друга. Так, активация 5HT₂- и, возможно, 5HT₃-рецепторов увеличивает высвобождение норадреналина. Блокада пресинаптических 5HT_{1A}-рецепторов и возбуждение 5HT₂-рецепторов увеличивают активность норадренергических нейронов голубого пятна. Выраженный анксиолитический эффект **буспирона** основан на активации тормозных пресинаптических 5HT_{1A}- рецепторов серотонинергических нейронов. Эффект развивается постепенно, в течение 1-2 недель. Буспирон не имеет седативного, противосудорожного и миорелаксирующего действия.

Фармакодинамика транквилизаторов

1. **Анксиолитическое действие** (снижение настороженности, тревоги, страха, беспокойства). Связано в основном с влиянием на бензодиазепиновые рецепторы миндалевидного комплекса лимбической системы. Обладают

этим эффектом все препараты, но особенно *феназепам, алпразолам, лоразепам, элениум*.

2. Седативный (успокаивающий) эффект. Связан с действием препаратов на другой тип бензодиазепиновых рецепторов, локализованных в ретикулярной формации ствола мозга и неспецифических ядрах таламуса. Проявляется психомоторной заторможенностью, дневной сонливостью, потенцированием действия алкоголя и других угнетающих ЦНС средств. Эффект наиболее выражен у *феназепама, диазепама, лоразепама*. Седация усиливается с увеличением дозы препаратов и при длительном лечении.

3. Противосудорожный эффект. Тип рецепторов, локализованных в гиппокампе, обеспечивает противосудорожный эффект бензодиазепинов. Ведущими средствами противосудорожной терапии являются *диазепам, клоназепам и нитразепам*.

4. Миорелаксирующий эффект. Через свои рецепторы вставочных нейронов спинного мозга бензодиазепины снижают тонус скелетной мускулатуры, поэтому их относят к «центральным миорелаксантам». Умеренное миорелаксирующее действие бензодиазепинов является положительным свойством, так как снижается настороженность, тревога, нервное беспокойство, как правило, сопровождающееся мышечным напряжением. Миорелаксация хорошо выражена у *диазепама и клоназепама*.

5. Снотворный эффект. Эффект обуславливает быстрое наступление сна, увеличивает его продолжительность и удлиняет действие средств, угнетающих ЦНС. Наиболее выраженным снотворным эффектом обладают *нитразепам, диазепам, триазолам, рогипнол*.

6. Стресспротекторное действие. Ослабление вегетативных компонентов эмоциональных реакций (*тофизопам, мексидол и др.*).

Применение транквилизаторов

1. невротические расстройства сна;
2. психосоматические заболевания (*гипертоническая болезнь, стенокардия, аритмии, язвенная болезнь, кожные заболевания, сопровождающиеся раздражительностью, зудом и т.д.*);
2. премедикация в анестезиологии (*в сочетании с наркотическими анальгетиками и другими средствами*); диазепам в педиатрической анестезиологии для премедикации обычно в/м в дозе 0,2-0,4 мг/кг), а также в/в как компонент анестезии для индукции (0,2-0,3 мг/кг) и поддержания анестезии в виде постоянной инфузии;
3. предупреждение и купирование эпилептического статуса - *диазепам, клоназепам, феназепам, нитразепам*;
4. спастические состояния скелетной мускулатуры (*при поражениях головного и спинного мозга, гиперкинезах*);
5. у детей применяют для устранения судорожного кашля при коклюше, при судорожном спазме дыхательных мышц у детей, находящихся в астматическом статусе;
6. абстиненция при алкоголизме и наркомании;
7. комплексная терапия ГБ, язвенной болезни, нейродермитов и др. психосоматических заболеваний.

Характеристика препаратов

Диазепам (седуксен, реланиум, сибазон) оказывает успокаивающее, седативное, снотворное, противосудорожное и мышечнорелаксирующее действие. Эффекты, определяющие его применение (рис. 27) зависят от величины дозы (рис. 28). Сибазон усиливает действие наркотических, анальгетических, нейролептических средств. При приеме через рот хорошо адсорбируется в кишечнике, максимальный уровень в плазме достигает через 60 мин. Около 98% диазепам связывается с белками плазмы. Период полувыведения составляет 24-48 часов. Медленно выделяется из организма.

Противопоказания: гиперестезия, миастения, острое отравление алкоголем, кома, шок, глаукома, гипотония.



Рис. 27. Показания к применению диазепам

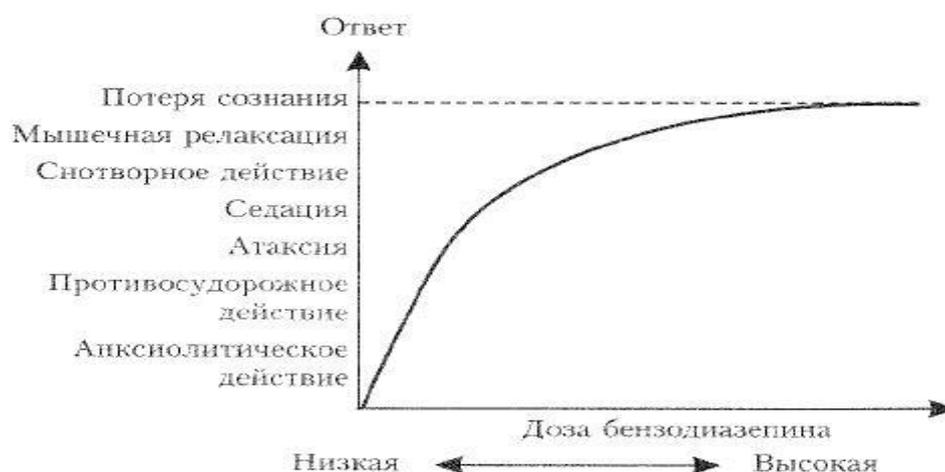


Рис. 28. Изменение спектра психотропной активности хлорзепада (элениума) в зависимости от дозы

Феназепам. Отечественный транквилизатор, широко используют в последние годы. Обладает выраженным успокаивающим, анксиолитическим и миорелаксантным эффектами.

Тазепам (нозепам). Является самым безопасным для пожилых, вследствие короткого действия и отсутствия активных метаболитов, с которыми

обычно связаны побочные эффекты. Значительно реже, чем другие бензодиазепины вызывает ухудшение памяти. Курс 7 дней.

Мидазолам (дормикум). Эффект наступает ч/з 20 – 30 мин при любом способе применения. Обладает анксиолитическим, успокаивающим, миорелаксантным и противосудорожными свойствами. Имеет низкую токсичностью и большую широту действия. Период полувыведения в 20 раз короче, чем у диазепамы и составляет 1,5-4 часа. При приеме через рот около 50% мидазолама подвергается первичному печеночному метаболизму (конъюгирует с глюкуроновой кислотой и не дает активных метаболитов) и быстро выделяется. Мидазолам хорошо сочетается с дроперидолом, опиоидами, кетаминем. Применяется при плохом засыпании и частых пробуждениях.

Фенибут – (фенильное производное ГАМК). Хорошо проходит ГЭБ, обладает успокаивающим (без миорелаксации) действием, снимает страх, тревогу, улучшает сон. Усиливает эффект наркотических и снотворных препаратов. Особенностью является антигипоксическое действие.

Гидроксизин (атаракс) относится к производным дифенилметана и является блокатором центральных М-холинорецепторов и Н₁-рецепторов. Используется как анксиолитик при тревожных расстройствах и при психосоматических заболеваниях.

Мексидол – «атипичный» транквилизатор с мягким анксиолитическим эффектом. Не обладает седативным и миорелаксирующим действием. Характерной особенностью является наличие у мексидола ноотропного, выраженно-го антиоксидантного и антигипоксического эффектов.

Побочное действие транквилизаторов

1. Сонливость, головокружение, депрессия, атаксия.
2. Гипотония.
3. Угнетение дыхания. Нарушения дыхательной функции могут быть связаны с гипотонией дыхательных мышц центрального генеза, особенно при сочетании с опиоидами.
4. Толерантность и лекарственная зависимость (*психическая и физическая*).
5. Длительный прием ведет к снижению краткосрочной памяти, процессов восприятия, способности переработки информации и принятия решений.
6. После многократного применения часто возникает «**синдром отмены**» (*нарушение сна, раздражительность, иногда судороги*).
7. При внутривенном введении могут наблюдаться боли по ходу вены, которые снимаются предварительным введением лидокаина.

При терапии снотворными, нейролептиками и транквилизаторами важно учитывать возможные последствия взаимодействий с другими фармакологическими препаратами (табл. 22). Транквилизаторы не совместимы с алкоголем (!), который потенцирует их действие. Иногда возникает парадоксальная реакция (возбуждение, агрессия). Не рекомендуется применять одновременно седативные и снотворные средства. Специфический антагонист бензодиазепинов – **флумазенил** (0,01% - 5 мл).

«Дневные» транквилизаторы. Существуют препараты, обладающие преимущественно транквилизирующим (анксиолитическим) действием без миорелаксации и снижения работоспособности. Если остаточные явления заторможенности нарушают дневную активность больного, а также нарушают память, ясность сознания, познавательные процессы, настроение, лучше использовать препараты короткого действия или «дневные» транквилизаторы, которые существенно не изменяют работоспособность днем (табл. 21).

Таблица 21

Эффекты некоторых «дневных» транквилизаторов

Эффекты	Рудотель	Грандаксин	Мебикар	Хальцион
Транквилизирующий	++	++	++	++
Снотворный	–	–	–	+
Миорелаксирующий	–	–	–	–
Противосудорожный	+	–	–	–

Лекарственные препараты, которые при не адекватном, бесконтрольном применении могут вызвать психозы, галлюцинации или бред: кетамин, морфин, пентазоцин, циклосерин, изониазид, дифенин, димедрол, барбитураты, кокаин, клофелин, эфедрин, амфетамины, диазепам (реланиум), атропин, дисульфирам (тетурам), наркотические растения и отдельные виды грибов и др.

Существует мнение экспертов ВОЗ, что беспокойство является нормальной реакцией на стресс, и медикаментозную терапию следует начинать только в случаях чрезмерного беспокойства, которое делает невозможным нормальную жизнедеятельность.

Больным, принимающим транквилизаторы необходимо знать (!):

1. Для любого препарата курс лечения не более 2-3 недель. Желательно назначать снотворные в прерывистом режиме (через день; через 2 дня на третий; только на выходные и т.д.).

2. Длительный прием неэффективен – его следует избегать в связи с развитием лекарственной зависимости и может приводить к накоплению их в организме.

3. Большинство снотворных теряют свою активность через 3-14 дней

4. Назначение бензодиазепинов пожилым пациентам с явлениями деменции может иметь непредсказуемые результаты (усиление неадекватных реакций, не мотивированных поступков, появление возбуждения, потеря памяти).

Поэтому, элементарное обсуждение причин, вызвавших бессонницу и беспокойство, а также хорошая информированность пациента о недостатках препаратов часто помогает пациентам не прибегать к назначению снотворных препаратов. К тому же, существуют достаточно эффективные **немедикаментозные методы** лечения инсомний, исключая применение транквилизаторов как потенциально опасных для здоровья препаратов:

1. Психотерапия.
2. Поведенческая терапия.
3. Иглорефлексотерапия.

4. Техника расслабления.
5. Аутогенная тренировка.
6. Обучение гигиене сна.
7. Энцефалофония («Музыка мозга» ® - метод, основанный на получении индивидуальной музыки человека из его электроэнцефалограммы).
8. Фототерапия (лечение ярким белым светом).
9. Фитотерапия.

7.3. Седативные средства

Седативные средства, понижая повышенную раздражимость, применяют при разнообразных состояниях повышенной возбудимости и раздражительности: неврозах, истерии, рвоте беременных, неврозах сердца, бессоннице. В эту группу входят *бромиды*, а также *препараты валерианы, пустырника, пасифлоры, пиона* и др. В отличие от транквилизаторов седативный эффект менее выражен и они не вызывают миорелаксации, сонливости.

Бромиды (*натрия бромид, калия бромид*). Принимают при истерии, неврозах, бессоннице. В большей степени к бромидам чувствительны пациенты с ослабленным типом нервной деятельности. Препараты в больших дозах обладают мягким противосудорожным эффектом. Хорошо и быстро всасываются, медленно выделяются в виде *бромистоводородной кислоты* почками, частично слюной, потовыми железами и слизистой желудка.

Бромизм (хроническое отравление солями брома). Возникает как результат кумуляции. Признаки бромизма: общая слабость, вялость, замедление речи, сонливость, ослабление памяти, кожная сыпь и зуд, воспаление слизистых оболочек (насморк, конъюнктивит, кашель, гастроэнтероколит, диарея). Меры помощи включают в себя обязательную отмену препарата и назначение *натрия хлорида* (при отсутствии противопоказаний) в больших дозах (10-20 г в сутки) с большим количеством воды (3-5 л в сутки).

Валериана и пустырник снижают возбудимость и усиливают тормозные процессы в ЦНС, восстанавливая равновесие между процессами возбуждения и торможения. Потенцируют и пролонгируют действие других средств, угнетающих ЦНС (*снотворные, анальгетики и др.*). Обладают мягким спазмолитическим эффектом. В виде *настоев, настоек и экстрактов* широко используют при лечении неврозов, невротических состояний, начальных форм гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при нарушениях ритма сердечной деятельности. Ускоряют засыпание, углубляя и увеличивая продолжительность сна, уменьшают число ночных пробуждений. Действуют слабее транквилизаторов. Мало токсичны, легко переносятся, не дают привыкания и лекарственной зависимости.



«Новопассит». Комбинированный препарат, состоящий из комплекса экстрактов лекарственных растений и гвайфенезина (*состав: боярышник, хмель, зверобой продырявленный, мелисса, страстоцвет, бузина черная и валериана лекарственная*). Оказывает седативное и анксиолитическое действие. Уменьшает проявления тревоги и психического напряжения. Расслабляет гладкую мускулатуру.

«Пассифит». Сироп 100 мл (*состав: боярышника настойка, валерианы корней экстракт, мяты перечной настойка, хмеля шишек экстракт, чабреца травы экстракт*). Препарат показан к применению у взрослых и детей старше 12 лет при повышенной нервной возбудимости, нарушении сна.

Таблица 22

Взаимодействия снотворных средств, нейролептиков, транквилизаторов

Препарат	Взаимодействующее лекарственное средство	Результат (эффект) взаимодействия
Диазепины	Антидепрессанты	<i>Ингибирование метаболизма и усиление действия диазепинов</i>
	Циметидин	<i>Снижается скорость выделения диазепинов</i>
Барбитураты	Салицилаты	<i>Потенцирование (вытеснение из связи с белками)</i>
	Сердечные гликозиды, Дексаметазон, Дифенин, Анальгин, Кумарины	<i>Резкое снижение концентрации в плазме крови</i>
	Нейролептики	<i>Усиление противоэпилептического действия, угнетение ЦНС и гипотония</i>
Транквилизаторы	Алкоголь	<i>Резкое угнетение ЦНС с возможным смертельным исходом</i>
	Снотворные, седативные, нейролептики	<i>Усиление транквилизирующего и потенцирование снотворного и седативного эффектов</i>
	Психостимуляторы	<i>Антагонизм</i>
	Миорелаксанты	<i>Усиление и пролонгирование действия миорелаксантов</i>

	Антипаркинсонические	<i>Повышение противосудорожной активности</i>
	Адреномиметики	<i>Антагонизм</i>
	Атропин	<i>Суммирование эффектов</i>
	Ингибиторы MAO	<i>Несовместимы</i>
	Димедрол	<i>Взаимный синергизм</i>
Реланиум	Леводопа	<i>Снижение действия L-допы</i>
Нейролептики	Барбитураты, Нейролептики, Алкоголь (!)	<i>Усиление угнетающего действия на ЦНС</i>
	Фенобарбитал	<i>Стимуляция метаболизма и экскреции аминазина</i>
	Гельструктурные антациды (альмагель, фосфалюгель, маалокс)	<i>Нейролептики адсорбируются на гельструктурных антацидах, что ведет к нарушению их всасывания и снижению эффективности</i>
	Преднизолон, дигитоксин	<i>Повышение абсорбции под влиянием фенотиазина</i>
	Пропранолол (анаприлин)	<i>Аминазин замедляет биотрансформацию пропранолола и усиливает его эффект. В свою очередь пропранолол угнетает метаболизм аминазина. При совместном назначении следует учитывать возможность выраженной гипотензивной реакции и повышение седативного эффекта</i>
	Клофелин, Метилдофа	<i>Фенотиазины, блокируют эффекты клофелина и метилдофы</i>
	Дифенин	<i>Замедляется метаболизм дифенина (усиливается противосудорожная активность)</i>
	Наркотические анальгетики	<i>Потенцирование обезболивающего действия анальгетиков. Одновременно возрастает риск развития тяжелой гипотензии и угнетения дыхания</i>
	Барбитураты	<i>Потенцирование действия на ЦНС фенотиазинов и бутерофенонов. При длительном приеме барбитуратов, за счет индукции микросомальных ферментов печени снижается концентрация фенотиазинов в плазме</i>
	Хинидин	<i>Усиление угнетающего действия хинидина на миокард (особенно тиоридазин)</i>
	Трициклические антидепрессанты	<i>Увеличивается на 25-30% концентрация фенотиазинов и усиливаются экстрапирамидные расстройства</i>
	Холинолитики	<i>Выраженное холинолитическое действие фенотиазинов и тиоксантенов (труксал) может привести к суммации антихолинергических влияний и развитию галлюцинаций, лихорадки, задержке мочи, обострению глаукомы</i>
Дитилин	<i>Повышается концентрация дитилина в плазме крови, т.к. подавляется активность псевдохолинэстеразы</i>	

Празозин, Фентоламин	<i>Взаимное потенцирование гипотензивного действия и развитие ортостатической гипотензии</i>
L-ДОФА	<i>Фенотиазины, вследствие блокады дофаминовых рецепторов уменьшают антипаркинсонический эффект L-ДОФА</i>
Верошпирон	<i>Верошпирон повышает скорость метаболизма фенотиазинов</i>
Тиазидные диуретики	<i>Повышение риска развития ортостатической гипотензии</i>
Непрямые антикоагулянты	<i>Фенотиазины способствуют усилению гипопротромбинемии, вызываемой антикоагулянтами (конкурентный антагонизм в печени) Бутерофеноны уменьшают гипопротромбинемию (индуцирующее влияние галоперидола на метаболизм антикоагулянтов).</i>
Циметидин	<i>Развитие агранулоцитоза</i>
Оральные контрацептивы	<i>Ингибирующее действие эстрогенов на метаболизм фенотиазинов</i>
Ингибиторы MAO	<i>Развитие ортостатической гипотензии</i>

Глава 8. Психотропные средства, стимулирующие ЦНС

Среди средств, стимулирующих ЦНС выделяют психостимуляторы и антидепрессанты, в основном повышающие уровень эмоциональных реакций, ноотропные средства, улучшающие процессы памяти, навыки обучения и аналитические средства, стимулирующие жизненно важные функции.

8.1. Психостимуляторы

Психостимуляторы – лекарственные средства, избирательно стимулирующие психическую, умственную деятельность и физическую работоспособность (ускоряют процесс мышления, повышают настроение, уменьшают усталость и сонливость). Применяют эти вещества при депрессиях, нарколепсии, а также для повышения работоспособности при утомлении.

К психостимуляторам относятся:

1. *метилксантины*: **кофеин**;
2. *фенилалкиламины*: **фенамин** (амфетамина сульфат), **первитин** (метамфетамин)
3. *сиднонимины*: **сиднофен, сиднокарб**;
4. *производные пиперидина*: **пиридрол, меридил**.

Фармакодинамика и общие свойства психостимуляторов:

1. *Психостимуляторы* нарушают обмен нейромедиаторов дофамина и норадреналина в нервных клетках. Резкое усиление активности симпатической нервной системы ослабляет чувство усталости и утомления, повышается настроение, физическая и умственная работоспособность, особенно при утомлении (ускоряются ассоциативные процессы, реакции на внешние раздражители)

ли, увеличивается подвижность, двигательная активность и др.). Активируются и периферические симпатомиметические эффекты, приводящие к резкой тахикардии, повышению артериального давления, расширению зрачков и бронхов, гипергликемии и т.д.

2. *Психостимуляторы* вызывают бодрствование с уменьшением потребности в сне и отдыхе, однако при длительном, неконтрольном или неадекватном применении, напротив вызывают бессонницу, агрессивность и подозрительность.

3. *Психостимуляторы* снижают аппетит (*при этом энергия, необходимая для активизации жизненных систем, черпается из резервных запасов организма*) и уменьшают чувство голода в результате воздействия на пищевой центр гипоталамуса.

4. При передозировке все психостимуляторы вызывают тремор, судороги и сердечные аритмии.

5. *Психостимуляторы*, производные фенилалкиламинов формируют наркозависимость.

Характеристика препаратов

Фенамин (*амфетамина сульфат*). Непрямой адреномиметик центрального действия, увеличивает выброс норадреналина и дофамина из везикул пресинаптических нервных окончаний и тормозит их нейрональный захват на всех уровнях ЦНС. Мощный стимулятор ЦНС. Улучшает настроение, вызывает эйфорию, бессонницу. Устраняет усталость, подавляет потребность в сне и отдыхе (*максимальная продолжительность непрерывного бодрствования после приема психостимуляторов, описанная в литературе, составляет 7 суток.*).

Повышает физические возможности (двигательная активность, улучшает координацию движений) и работоспособность (увеличивается объем и скорость выполняемой работы, повышается выносливость и несколько возрастает физическая сила).

Стимулирует дыхательный центр, повышает АД, снижает аппетит. Действует и как адреномиметик непрямого действия, стимулируя периферические α и β – адренорецепторы, вызывая сужение сосудов и повышение артериального давления, усиление сокращений сердца. Применяется при нарколепсии (предупреждения патологической сонливости), ожирении.

Вызывает ряд побочных эффектов: беспокойство, тремор, возбуждение, психоз, приступы стенокардии. При длительном применении возникает толерантность. Фенамин кумулируется, развивается привыкание и лекарственная зависимость (психическая и физическая).

Сиднокарб. Оригинальный отечественный препарат, отличающийся по химическому строению от фенамина. В клиниках России в настоящее время является основным психостимулятором.



Психостимулирующий эффект связан с активацией норадренергической системы. По сравнению с фенамином он значительно менее токсичен и не проявляет выраженного периферического симпатомиметического влияния, что сопровождается стабильной гемодинамикой. Психостимулирующий эффект развивается постепенно, но он более длителен, не сопровождается эйфорией, двигательным возбуждением.

Сиднофен. Возбуждает ЦНС в меньшей степени, чем сиднокарб. В отличие от сиднокарба, оказывает выраженный *антидепрессантный эффект*, (т.к. обратимо ингибирует MAO). Не вызывает тахикардии, двигательного возбуждения.

Показания к применению сиднониминов:

1. Сонливость, заторможенность, понижение работоспособности и настроения после инфекционных заболеваний, интоксикаций, применения нейролептиков, травм головного мозга.
2. Энурез у детей (в малых дозах на ночь).
3. Школьные неврозы с астенией и снижением инициативы.
4. Олигофрения, сопровождающейся адинамией, вялостью, заторможенностью.
5. Лечение алкоголизма, особенно в стадии абстиненции и при явлениях депрессии в период отвыкания.

Кофеин – алкалоид, растительного происхождения (чай – 1-2%, зерна кофейного дерева - 2%, какао - следы кофеина, орехи колы - до 2%, гуарана - до 4%, мате - до 3% и др.). *Открыт в 1819 году Рунге. На Востоке к кофейному напитку относятся как «средству, рассеивающему заботу и дающему здоровье тем, кто трудится, чтобы достичь мудрости».*

Вывод, к которому пришли исследователи из университета Торонто: «...влияние кофе на организм зависит вовсе не от самого напитка, а от работы одного из генов, отвечающего за переработку кофеина». Примерно у 55% людей этот ген работает медленно, и именно для них злоупотребление кофе чревато серьезными неприятностями.

Кофеин-бензоат натрия - является производным пурина (триметилксантин).

Механизм действия. Подавляет активность фосфодиэстеразы и увеличивает образование ц-АМФ. Психостимулирующее действие связано с конкурентной блокадой аденозиновых рецепторов головного мозга. Длительное при-

менение кофеина ведет к уменьшению эффекта, так как в клетках мозга компенсаторно образуются новые аденозиновые рецепторы.

Фармакокинетика: быстро и полно всасывается в ЖКТ, слабо связывается с белками плазмы - легко проникает ч/з ГЭБ, до 90% метаболизируется в печени, период полувыведения от 2,5 до 12 ч и зависит от дозы препарата и активности печеночных ферментов.

Основные фармакологические свойства кофеина

Центральная нервная система. Кофеин усиливает интеллектуальную деятельность, нарушенную утомлением, алкоголем, применением снотворных и др. Улучшает остроту зрения и слуха. Стимулирует двигательные центры мозга и повышает скорость выполнения сложных двигательных реакций. Особенно выражено *прямое возбуждающее влияние на кору*. Появление психостимуляции определяется следующими условиями:

- величина используемой дозы и индивидуальная чувствительность к препарату (*в зависимости от типа высшей нервной деятельности*). «Малые» дозы кофеина способствуют концентрации внимания, «большие» дозы, особенно у людей со слабым типом нервной системы, могут привести к истощению нервных клеток и противоположному эффекту.

- наличие низкого функционального исходного состояния организма и его систем (*утомление, сонливость, гипотония и пр.*):

У кофеина сочетаются психостимулирующие и *аналептические* свойства. Он обладает пробуждающим действием, возбуждает дыхательный и сосудодвигательный центр, особенно при угнетения их функции. В результате повышается кровяное давление, увеличивается глубина и уменьшается частота дыхания (рис. 29).

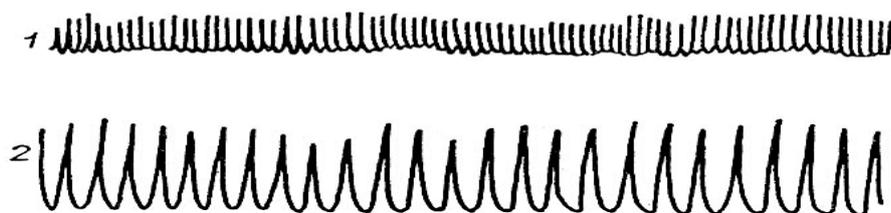


Рис. 29. Влияние кофеина (2%-1 мл) на функции дыхания
(1. до введения; 2 - ч/з 10 мин после введения)

Кофеин возбуждает *центры блуждающих нервов*, вследствие чего терапевтические дозы вызывают легкое урежение сердечного ритма. Однако у некоторых возбудимых людей высокие дозы кофеина, наоборот, вызывает тахикардию. В больших дозах он облегчает межнейронную передачу возбуждения и усиливает спинномозговые рефлексы.

Сердечнососудистая система. Действие проявляется в результате сочетания опосредованного (центрального) и прямого влияния кофеина на сердце и сосуды:

➤ прямое стимулирующее влияние на сердце с выраженной тахикардией и опосредованное через возбуждение блуждающего нерва – с брадикардией. Увеличивается систолический и минутный объем сердца. На фоне высокого симпатического тонуса или введения адреномиметиков вместе с кофеином

возможно резкое повышение потребности сердца в кислороде и появление аритмии;

➤ кофеин расширяет периферические кровеносные сосуды, однако его стимулирующее влияние на сосудодвигательный центр ослабляет степень падения сосудистого тонуса и АД выравнивается. Напротив, в случае острого падения давления, кофеин, вследствие центральной вазоконстрикции и прямой стимуляции миокарда повышает артериальное давление.

➤ кофеин расширяет коронарные сосуды и увеличивает кровоснабжение миокарда (происходит накопление цАМФ в гладкомышечных элементах);

➤ расширяет сосуды внутренних органов (печень, почки) и улучшает их кровоснабжение;

➤ кофеин тонизирует венозные сосуды и расширяет артериолы головного мозга, снимая отек тканей, гипоксию, застойные явления (*применяется при мигрени*).

Скелетная мускулатура. Кофеин уменьшает мышечное утомление за счет центрального активирующего действия, а также улучшения кровоснабжения и метаболизма скелетных мышц. В результате увеличивается мышечный тонус и сократимость, что приводит к увеличению силы и длительности сокращения (рис. 30).

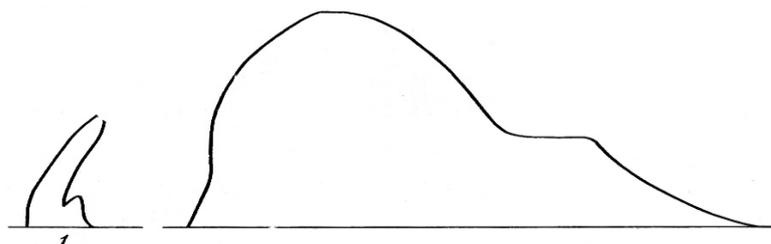


Рис. 30. Влияние кофеина на сокращение скелетных мышц (1- до введения кофеина)

Диурез повышается, особенно в условиях задержки воды и хлоридов (*кофеин, как и все ксантины, расширяет сосуды почек, увеличивая фильтрацию в клубочках, а также подавляет реабсорбцию натрия в почечных канальцах*). Сильным в этом плане является теofilлин и теобромин.

Бронхи. Слабое бронхорасширяющее действие.

ЖКТ. Усиливает секрецию желудочного сока и соляной кислоты.

Обмен веществ. Повышает основной обмен. Усиливает в миокарде, печени, мышцах гликогенолиз и липолиз.

Показания к применению кофеина:

1. Снижение умственной и физической работоспособности.
2. Умеренная гипотония.
3. Угнетение дыхания.
4. Мигрень (*в сочетании с анальгетиками и эрготамином*).
5. Неврозы (*в сочетании с бромидами*).
6. Бронхиальная астма (*в сочетании с другими бронхолитиками*).
7. Интоксикации наркотическими веществами.

8. Коррекция брадикардии и нарушений проводимости при дигиталисной интоксикации.

Побочное действие: преходящая тошнота, тремор, нарушение сна (бессонница), тахикардия, обострение язвенной болезни.

Злоупотребление психостимуляторами

При необоснованном, неадекватном использовании психостимуляторов быстро наступает дефицит жизненных ресурсов организма (*из-за сниженного аппетита и повышения обмена веществ*). Внешне проявляется в виде общего истощения, худобы и старения кожи. Применение фенамина и первитина чревато развитием *инсультов*. Нарастающая атрофия головного мозга приводит к разнообразным психоневрологическим расстройствам (*судороги*). Тягостным последствием является стереотипное повторение каких-либо простых движений или слов помимо воли больного, нарушение координации движений и походки.

В результате длительного приема психостимуляторов развиваются тяжелые *депрессии* (сниженное и подавленное настроение), достигающие степени психоза, которые сопровождаются галлюцинациями, манией преследования и бредом. Хорошее настроение сменяется тревогой, настороженностью и болезненной подозрительностью. Больным кажется, что за ними следят, собираются убить, ограбить или арестовать. В результате они пытаются убежать или обороняться. При этом, бывают агрессивны крайне опасны для окружающих. Возникает навязчивое *состояние «измены»*. На этом фоне чего совершаются нелепые, необъяснимые и часто трагические поступки, в т.ч. самоубийства. Психозы, вызванные психостимуляторами, могут быть «рецидивирующими», то есть возникать спустя продолжительное время после прекращения их употребления.

Экстази (амфетамин). Приобрел популярность недавно, одновременно с модной музыкой и дискотеками. Экстази вызывает потребность постоянно двигаться. Интенсивная физическая нагрузка приводит к *нарушению терморегуляции с подъемом температуры* (за счет сужения сосудов кожи и уменьшения теплоотдачи). Поэтому наркоманы потеют и вынуждены много пить. Большая часть смертей от экстази связана с перегреванием, обезвоживанием и тепловым ударом. Кроме того, при интенсивной физической нагрузке часто возникает *повышение АД*, вплоть до гипертонического криза. Экстази имеет *свойства галлюциногенов*: на пике интоксикации людям кажется, что они могут летать, и иногда они действительно пытаются «полететь».

8.2. Ноотропные препараты (*noos* - мышление, *razum*, *tropos* - средство).

Ноотропные средства активируют высшие интегративные функции головного мозга, улучшая обменные процессы в мозговой ткани. При своем действии ноотропы облегчают связи между полушариями мозга, стимулируют энергетические и другие обменные процессы нервных клеток мозга, обладают антигипоксическим действием и стимулируют кровоснабжение мозга.

Особенности ноотропов

1. Эффекты проявляются при умственной недостаточности, связанной с органическими поражениями головного мозга и не оказывают влияния на высшую нервную деятельность здоровых людей.

2. Не оказывают выраженного психостимулирующего, седативного и снотворного действия.

3. Не влияют на вегетативную нервную систему.

4. Имеют большой латентный период (*медленное развитие фармакологических эффектов*).

5. Для многих ноотропов характерно антигипоксическое действие (способность уменьшать потребность ткани в кислороде и повышать устойчивость организма к гипоксии). К ноотропам относятся многочисленные препараты с различным химическим строением и механизмами действия.

Фармакодинамические эффекты ноотропов (рис. 31) позволяют стимулировать такие интегративные функции головного мозга, как память, мышление, восприятие и обучение (*память – способность к фиксации и последующему воспроизведению окружающей нас объективной реальности; она бывает слуховой, моторной, зрительной, образной и т.п.*). Ноотропы улучшают умственную и психическую деятельность, повышают устойчивость мозга к повреждающим (агрессивным) воздействиям.



Рис. 31. Фармакодинамика ноотропов

Классификация по химическому строению

1. **Производные ГАМК:** аминалон (гаммалон), фенибут, пирацетам (ноотропил), нефирацетам, этирацетам, пантогам (ГАМК + пантотеновая к-та); пикамилон (ГАМК + никотиновая к-та).

2. **Производные ГОМК:** натрия оксибутират

3. **Производные пиридоксина:** пиритинол (энцефабол), гутимин

4. **Антиоксиданты:** мексидол, ионол (дибунол).
5. **Нейропептиды и их аналоги:** (АКТГ, вазопрессин, семакс, соматостатин, кавинтон).

Классификация по механизму действия:

1. Ноотропы прямого действия. Они непосредственно влияют на высшие интегративные механизмы мозга, облегчают процессы передачи информации и одновременно усиливают контролирующую функцию коры над подкорковыми структурами. Им присущи также и другие фармакологические свойства – антигипоксические, антиоксидантные.

1.1. Препараты метаболического действия: (пирацетам). Активируют энергетический обмен клетки, усиливают синтез РНК, белка, фосфолипидов, кроме того, улучшают кровоснабжение в головном мозге. *Нефипирацетам* – увеличивает активность глутамат-декарбоксилазы, повышая кругооборот ГАМК в мозге.



1.2. Глутаматергические препараты (глицин, глутаминовая кислота, циклосерин). Глутаматергической системе принадлежит важная роль в организации высших интегративных функций мозга – процессов памяти и обучения.



1.3. Нейропептиды и их аналоги (семакс, соматостатин, церебролизин).

Семакс – синтетический аналог адренкортикотропного гормона, лишённого гормональной активности. Он влияет на процессы, связанные с формированием памяти и обучением, усиливает избирательное внимание при обучении и анализе информации. Улучшает адаптацию организма к гипоксии, церебральной ишемии, наркозу и другим повреждающим воздействиям, улучша-

ет энергетические процессы мозга, повышая устойчивость к стрессовым повреждениям.



1.4. Гормоны (АКТГ, вазопрессин) – способствуют улучшению когнитивных функций, оказывают положительное влияние на процессы обучения и памяти.

2. Нейропротекторы с ноотропным типом действия

2.1. Вещества, влияющие на ГАМК-ергическую систему:

- γ – аминокислотная кислота (аминалон, гаммалон),
- пантогам
- пикамилон
- фенибут
- натрия оксипутират
- фенотропил

Оказывают благоприятное влияние на метаболические процессы в головном мозге и обладают антигипоксическим свойством. Поэтому, усиливают энергетические процессы (активация ферментов цикла Кребса, повышение утилизации глюкозы клетками мозга), а также улучшают церебральный кровоток. За счет ГАМК – потенцирующего эффекта, обладают противосудорожной активностью (*пирацетам, пантогам, аминалон*), и даже проявлять транквилизирующие (*пантогам и фенибут*) и седативные (*фенибут, натрия оксипутират*) свойства.

2.2. Антиоксиданты:

- мексидол
- пиритинол
- дибунол

Свободнорадикальные процессы, повреждающие мембрану нейронов, принимают участие в основных механизмах нарушений синаптической пластичности, процессов памяти и обучения.

Мексидол содержит остаток янтарной кислоты и обладает выраженной ноотропной и нейропротекторной активностью (ингибирование процессов свободнорадикального окисления, повышение активности супероксидоксидазы, липидрегулирующие свойства).



Обладает выраженным антигипоксическим действием, так как улучшает метаболизм тканей мозга и их кровоснабжение (повышает интенсивность мозгового кровотока, тормозит агрегацию тромбоцитов). Ноотропные свойства мексидола сочетаются с мягким транквилизирующим эффектом.

Пиритинол обладает антигипоксическим свойством. Удвоенная молекула пиридоксина (витамин В₆) участвующего в метаболизме ГАМК. Проявляет ноотропные свойства в сочетании с антидепрессивными и седативными.

2.3. Блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, циннаризин, флунаризин). Препараты блокируют потенциал-зависимые Ca²⁺ - каналы и препятствуют вхождению избыточного количества ионов кальция внутрь нейронов, что обеспечивает их нейропротекторные свойства. Кроме того, эти препараты улучшают мозговой кровоток.

2.4. Церебральные вазодилататоры (винпоцетин, ницерголин). Для препаратов этой группы характерна опосредованная, за счет улучшения мозгового кровообращения, активация метаболизма нейронов головного мозга.

Винпоцетин оказывает спазмолитическое действие, расширяет преимущественно сосуды мозга, кроме того, уменьшает агрегацию тромбоцитов, снижает патологически повышенную вязкость крови, в итоге улучшается ее микроциркуляция. **Ницерголин** обладает α – адреноблокирующей и спазмолитической активностью.

2.5. Комбинированные ноотропные препараты:

- «Диапирам».....(пирацетам + диазепам)
- «Ороцетам».....(пирацетам + оротовая к-та)
- «Фезам».....(пирацетам + циннаризин)
- «Олатропил»....(пирацетам + аминалон).
- «Инстенон».....(гексобендин + этамиван + этофиллин) и др.

«Инстенон». Улучшает мозговое кровообращение, стимулирует ЦНС, активизирует метаболические процессы нервной ткани.

Гексобендин – активизирует и увеличивает утилизацию глюкозы и кислорода за счет активации анаэробного гликолиза и пентозных циклов, стимулирует нейрональный метаболизм, стабилизируя физиологические механизмы регуляции церебрального и коронарного кровотока; блокирует вазоконстрикции.

Этамиван – активизирует и повышает адаптационные возможности лимбико-ретикулярного комплекса, коры и подкорковых структур.

Этофиллин: активизирует метаболизм миокарда и увеличивает МО сердца не изменяя системного АД; стимулирует дыхательный, сосудодвигательный центры и *p.vagus*.



Применяют ноотропы с целью восстановления и стабилизации нарушенных функций мозга:

1. При дегенеративных поражениях головного мозга: последствия сотрясений головного мозга и черепно-мозговых травм (посттравматические энцефалопатии), остаточных явлений инсульта, интоксикаций и т.д.

2. Для ускорение процесса обучения при перинатальных повреждениях мозга (*внутриутробные инфекции, гипоксии, родовые травмы*).

3. При детском церебральном параличе.

4. При сосудистых заболеваниях головного мозга с нарушениями памяти, внимания, речи.

5. Болезнь Альцгеймера, атеросклеротический паркинсонизм.

6. В периоды коматозного состояния и реабилитации, в том числе после отравлений этанолом, морфином, барбитуратами и др.

7. При алкоголизме и наркоманиях (купирование абстиненции).

8. При энурезе у детей младшего возраста (*преимущественно фенибут и тирацетам*).

9. Оксипутират натрия, кроме того используется для неингаляционного или вводного наркоза, а также при глаукоме, судорогах и нарушениях сна (*5% сироп*).

8.3. Аналептики

(от греч *analeptikos* - *восстанавливающий, укрепляющий, оживляющий*).

Аналептики действуют на всех уровнях ЦНС и возбуждающие в первую очередь жизненно важные центры продолговатого мозга – сосудистый и дыхательный, а также за счет возбуждения моторных зон головного мозга вызывают оживляющее и пробуждающее действие.

Следует помнить, что широта analeптического действия analeптиков узкая (*диапазон между дозой, необходимой для стимуляции центров продолговатого мозга и дозой, вызывающими судороги*).

Классифицируются analeптики по типу действия (рис. 32).

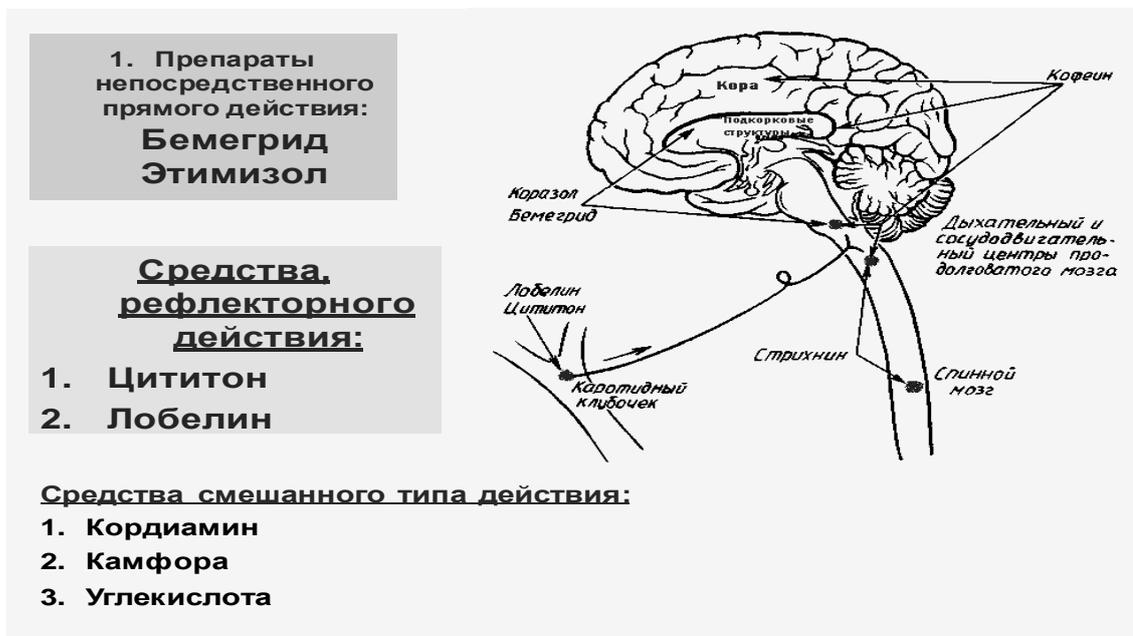


Рис. 32. Классификация analeптиков

Используются analeптики при неглубоком угнетении дыхания и кровообращения, вызванном средствами, угнетающими ЦНС (барбитураты, опиаты и др.), бактериальной интоксикацией, а также при коллаптоидном состоянии на фоне гипертермии и при других состояниях. Назначают их после выхода из наркоза для ликвидации гиповентиляции легких.

Характеристика препаратов

Бемегрид. Является специфическим антагонистом барбитуратов и оказывает «оживляющий» эффект при их интоксикации. Применяется при острых отравлениях барбитуратами и для восстановления дыхания на выходе из наркоза (эфир, фторотан и др.).

Этимизол. Занимает особое место в ряду analeптиков прямого действия. Отличается легким угнетающим влиянием на кору головного мозга (седативный эффект), улучшает краткосрочную память, способствует умственной работе. Наряду с этим активизирует подкорковые образования и центры продолговатого мозга. Препарат чаще других используют для стимуляции дыхания при асфиксии у новорожденных. Используют как стимулятор дыхания при отравлении морфином, ненаркотическими анальгетиками, в восстановительном периоде после наркоза, при ателектазе легкого (этимизол повышает уровень сурфактанта в легких).

Стимулирует центры гипоталамической области и усиливает адренокортикотропную функцию гипофиза, увеличивая секрецию АКТГ, что способствует выбросу ГКС и поэтому вторично оказывает противовоспалительное и противоаллергическое действие. В связи с этим его применяют для лечения воспалительных и аллергических заболеваний (*полиартриты и бронхиальная астма*).

Цититон, лобелин. Избирательно возбуждает Н – холинорецепторы синокаротидной зоны и мозгового слоя надпочечников, не действуя на остальные Н – холинорецепторы. В результате рефлекторно повышается активность

нейронов дыхательного центра, увеличивается частота и объем дыхания (рис. 33). Уровень артериального давления повышается. Действуют кратковременно, в течение нескольких минут. Вводят только внутривенно и однократно при рефлекторной остановке дыхания (отравлениях угарным газом), механической асфиксии (утопление), асфиксии новорожденных.

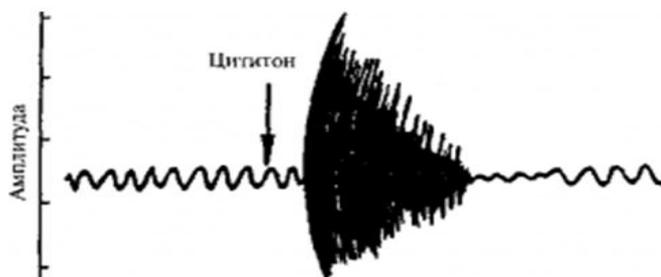


Рис. 33. Влияние цититона на частоту и объем дыхания

Кордиамин и углекислота. Препараты смешанного типа действия. В медицинской практике используется **карбоген**: смесь газов - углекислого (5-7%) и кислорода (93-95%). Увеличивает объем дыхания в 5-8 раз. Применяют при передозировке общих анестетиков, отравлениях угарным газом, асфиксии новорожденных.

8.4. Адаптогены

Адаптогены – средства, повышающие неспецифическую резистентность организма человека к действию неблагоприятных факторов внешней среды.

Термин «адаптоген» введен в начале 60-х годов отечественным фармакологом Н.В. Лазаревым - основателем профилактической фармакологии. По теории Н.В. Лазарева с помощью адаптогенов организм можно ввести в особое «состояние неспецифической повышенной сопротивляемости», признаками которого являются – умеренное напряжение функционирования гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и стимуляция функций иммунитета (увеличение числа лимфоцитов и клеток-эффекторов естественной резистентности и др.). При введении адаптогенов, особо существенными оказались изменения β -эндорфина в крови. Все это приводит к улучшению энергетического обмена и восстановительных процессов.

Фармакологическое действие адаптогенов обусловлено содержанием в них сапониновых гликозидов-гинсеноидов, эфирных масел, стеролов, пептидов и минералов. Указанные соединения оказывают стимулирующее влияние на ЦНС, повышают работоспособность, регулируют работу желез внутренней секреции, умеренно повышают АД, уровень атерогенных липидов и глюкозы в крови, активируют деятельность надпочечников.

Классическими природными адаптогенами (рис. 34) являются сложные комплексы экстрактивных веществ растений (*препараты женьшеня, элеутерококка, заманихи, радиолы розовой, лимонника, аралии маньчжурской*) и тканей животных (*пантокрин и апилак*). Адаптогенными свойствами обладает ряд таких препаратов как *бемитил, левокарнитин, милдронат, янтарная кислота, церулоплазмин, актовегин, солкосерил, алоэ, дибазол* (рис. 34).

Препараты:

- | | |
|-----------------------|---------------------|
| 1. Женьшеня | 1. Бемитил |
| 2. Элеутерококка | 2. Левокарнитин |
| 3. Заманихи | 3. Милдронат |
| 4. Радиолы розовой | 4. Янтарная кислота |
| 5. Лимонника | 5. Церулоплазмин |
| 6. Аралии манчжурской | 6. Актовегин |
| 7. <u>Пантокрин</u> | 7. Солкосерил |
| 8. <u>Апилак</u> | 8. Алоэ |
| | 9. Дибазол |

Рис. 34. Классификация адаптогенов

Фармакодинамика адаптогенов

1. тонизируют ЦНС, улучшают процессы освоения новых навыков, условно-рефлекторную деятельность, ускоряют процессы синаптических передач вегетативной нервной системы;

2. оптимизируют функции эндокринной системы (*выравнивание анаболических и катаболических функций*);

3. контролируют процесс образования и расхода энергии в исполнительных органах (*мышцы, печень, почки, мозг и др.*);

4. улучшают гуморальный и клеточный иммунитет, проявляя иммуномодулирующие свойства эффектами, что особенно важно в период восстановления реакций иммунитета после длительных и тяжелых инфекций;

5. обладают *анаболизующими эффектами*, что особенно важно в спортивной подготовке и восстановления после изнурительных тренировок и соревнований, сопряженными с катаболическими процессами; за счет этого эффекта предупреждается и снижение массы тела при интенсивных тренировках.

6. обладают антиоксидантным и антигипоксантным действием (*предотвращают токсические эффекты свободно радикального окисления ненасыщенных жирных кислот, активизирующихся при предельных и истощающих нагрузках*);

7. улучшают микроциркуляцию в сосудах ЦНС и работающих мышцах за счет воздействия на реологические свойства крови таких компонентов как витамины Е и С.

Активирующее действие классических адаптогенов является кумулятивным и нарастает в течение нескольких дней или недель (зависит от темпа всасывания в кишечнике). Терапевтический эффект максимально проявляется, в среднем для большинства препаратов, через 4-6 недель при ежедневном приеме. Назначают длительно, в течение 1-2 месяцев. Целесообразно принимать утром, после завтрака (назначение во второй половине может вызывать нарушение сна).

Применение адаптогенов:

1. периоды развития эпидемий ОРВИ;
2. при психическом и физическом перенапряжении в период выздоровления после длительных и тяжелых инфекционных заболеваний;
3. хроническая гипотония;
4. реабилитационный период, после курсов химиотерапии и лучевых нагрузок у больных в онкологической и гематологической практике;

5. тренировочный период в спорте.

8.5. Антидепрессанты

Депрессия - состояние, характеризующееся снижением двигательной активности, патологически подавленным, тоскливым, мрачным и тревожным настроением, с идеями самообвинения, греховности и суицидальными мыслями, сочетающимися с разнообразными соматическими нарушениями (потеря аппетита, сердечные аритмии и др.).

Депрессивные расстройства относятся к числу наиболее частых психических нарушений (от 4 до 10 % населения планеты). При этом только 1 % из общего числа больных отдают себе отчет в том, что у них есть эмоциональное расстройство и как следствие, подавляющее число депрессивных больных не получают адекватного лечения. Депрессия является причиной примерно 60% всех суицидов. К 2020 году, по прогнозу ВОЗ, число людей, страдающих депрессией, может увеличиться до 10-20%. Депрессия может протекать или с возбуждением или сильной заторможенностью. Выделяют более 50 типов депрессий и депрессивных синдромов.

Виды депрессий

1. Первичная депрессия (симптомы в течение как минимум нескольких недель):

- уныние, мешающее нормальной жизнедеятельности, хроническая усталость, упадок сил или возбуждение;
- затрудненная концентрация;
- низкая самооценка;
- чувство вины, мысли о суициде;
- увеличение или уменьшения продолжительности сна;
- изменение аппетита.

2. Тяжелая форма (пациент демонстрирует и говорит о суициде). Поскольку для депрессии часто характерны мысли о суициде, то у пациента часто возникает возможность совершить суицидальную попытку с использованием антидепрессантов, а поэтому за один раз можно назначать только небольшое количество препарата.

Заболевания, которые могут привести к депрессии:

1. Заболевания щитовидной железы.
2. Алкоголизм.
3. Рак поджелудочной железы, толстого кишечника, рак мозга.
4. Состояние после инсульта.
5. Болезнь Паркинсона или Альцгеймера.

Лекарственные средства, способные вызвать депрессии:

1. Фенобарбитал.
2. Диазепам (*реланиум*) и триазолам.
3. Резерпин, клофелин, празозин.
4. Пропранолол (*анаприлин*).
5. Циметидин, ранитидин (*зантак*).

6. Леводопа, бромкриптин (*парлодел*).
7. Циклосерин, этионамид, ципрофлоксацин (*ципробай*) и метранидазол (*трихопол*).
8. Амфетамины (в период отмены препарата).
9. Дисульфирам (*тетурам*).

Антидепрессанты (тимолептики, психоаналептики) - средства, способные улучшать настроение у больных с депрессией.

Проблема эффективности препаратов, используемых при медикаментозном вторжении в такую тонкую сферу человеческого здоровья, как психика, волнует с каждым годом все сильнее. Напряженный темп жизни все чаще вызывает стресс и, как следствие, депрессию. В антидепрессантах нуждается все большее число людей. Продажи препаратов этого назначения растут вместе с рынком лекарственных средств. Начало фармакотерапии депрессий – 1957 г., когда был получен имипрамин (имизин)- трициклическое производное иминодобензила.

Аминная теория депрессии. Эндогенная депрессия обусловлена недостаточностью в ЦНС норадреналина и серотонина (уменьшается выделение основного метаболита серотонина – 5-оксииндолуксусной кислоты). Характерно, что ингибиторы MAO предупреждают разрушение аминов, а трициклические антидепрессанты уменьшают их обратный захват и тем самым повышают концентрацию медиатора в нервных окончаниях.

Различия клинических эффектов антидепрессантов связаны:

1. С ингибированием отдельных типов MAO (MAO-A или MAO-B).
2. Со степенью избирательного ингибирования обратного захвата норадреналина или серотонина.

Классификация антидепрессантов

I. Ингибиторы моноаминоксидазы:

A) необратимого действия

- Ниаламид (*нуредаль*)
- Фенелзин

Б) селективные ингибиторы MAO-A

- Моклобемид (*аурорикс*)
- Метралиндол (*инказан*)

II. Неизбирательные ингибиторы нейронального захвата – трициклические соединения:

1. Амитриптилин (*триптизол*)
2. Имипрамин (*имизин, мелипрамин*)
3. Азафен (*типофезин*)
4. Нортриптилин
5. Амиксид (*амитриптилин + элениум*)

III. Селективные ингибиторы обратного захвата (реаптейка) серотонина: препараты «второго» поколения

1. Альпразолам (*ксанакс*)
2. Флуоксетин (*продеп, прозак*)
3. Сертралин (*золофт*)

4. Тианептин (*коаксил*)
5. Циталопрам (*ципрамил*)

IV. Селективные блокаторы нейронального захвата норадреналина

1. Мапротилин

Характеристика препаратов

Моклобемид (*аурорикс*) - антидепрессант, обратимый ингибитор МАО-А. Тормозит метаболизм НА и серотонина и приводит к повышению их концентрации в ЦНС. Полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность до 80%). Максимальный эффект через 1 нед.

Улучшает настроение и психомоторную активность. Способствует ослаблению нервного истощения и заторможенности. Повышает способность к концентрации внимания. Не обладает седативным действием.

Мелипрамин (*имизин*) - мощный антидепрессант со стимулирующим действием («антидепрессант-стимулятор»). Дети и люди пожилого возраста обладают повышенной чувствительностью к препарату. Условия применения амитриптилина:

- инъекционная форма вводится только в/в.
- терапевтический эффект наступает ч/з 1-3 недели.
- лечение начинают с малых доз, постепенно увеличивая дозировку.
- назначение ингибиторов МАО следует отменить за 3-6 недель до терапии имизином.

Показания к применению: депрессии при психозах, депрессии при органических патологических состояниях, алкогольные депрессии.

Противопоказания: гиперчувствительность к препарату, ИБС, тахикардия, эпилепсия, паркинсонизм, глаукома, гипертиреоз, управление транспортом, беременность и период лактации.

Амитриптилин. По фармакодинамике и фармакокинетике аналогичен имизину. Наряду с высокой антидепрессивной активностью у амитриптилина выражены психоседативные свойства. Стимулирующее действие у него отсутствует. Превосходит имизин по М-холиноблокирующему и проотивогистаминному действию. Амитриптилин - наиболее активное антидепрессивное средство. Лечебный эффект его выявляется через 10-14 дней.

Показания к применению:

1. депрессивная фаза маниакального психоза;
2. тревожно-депрессивные состояния с суицидальными тенденциями;
3. депрессия при шизофрении;
4. депрессия при неврозах.

Побочные эффекты: запоры, тремор, мышечная ригидность, сухость во рту.

Флуоксетин (*прозак*) - антидепрессант нового поколения.



Особенности:

1. Действует только на обратный захват серотонина, не влияя на обмен других нейромедиаторов, поэтому не оказывает седативного действия, сонливости и заторможенности, не вызывает нарушений двигательной функции, сухости во рту, запоров.
2. Переносится значительно лучше других препаратов - безопасен при длительном, свыше 1 года, приеме.
3. Длительный период полувыведения (до 4 суток), а основного активного метаболита норфлуоксетина до 7 – 9 сут.
4. Назначается 1 раз в сутки. Макс эффект – ч/з 2 – 4 недели.

Коаксил - новый, современный, мощный антидепрессант с анксиолитической активностью для лечения депрессивных состояний любого генеза и любой степени тяжести.



Особенности и преимущества перед другими препаратами:

1. Хорошая переносимость при длительном приеме.
2. Хорошая переносимость при сердечно-сосудистых заболеваниях (*не вызывает гипертензии и напряжений пульса*).
3. Не вызывает у больных нарушений памяти.
4. Отсутствие антихолинергических эффектов.
5. Не ограничивается в применении в группах риска (больные пожилого возраста и больные алкоголизмом).
6. Фармакокинетика остается неизменной под воздействием многих факторов (алкоголизм, цирроз печени), которые изменяют фармакокинетику других антидепрессантов.

Основные побочные эффекты при приеме антидепрессантов

1. Антихолинергические (*dezorientatsiya vo vremeni i prostранстве, oslablenie pam'ati i vnimaniya, suxost' vo rту, запор, затрудненное мочеиспускание, особенно у мужчин с увеличенной предстательной железой, сексуальная дисфункция, ухудшение состояния при глаукоме, снижение остроты зрения, лекарственный паркинсонизм*).

2. Седативные (*все антидепрессанты могут вызывать беспокойство, бессонницу, суицидальные попытки*).

3. Гипотония, в том числе ортостатическая гипотензия.

4. Кардиотоксичность (*учащение сердечного ритма, снижение проводимости, внезапная смерть у лиц пожилого возраста*).

5. Фотосенсибилизация.

На фоне действия ингибиторов MAO резко усиливается прессорный эффект адреномиметиков непрямого действия (фенамина, эфедрина, тирамина), в том числе содержащихся в пищевых продуктах (в сыре присутствует существенное количество тирамина). В норме тирамин метаболизируется MAO в стенке кишечника и в печени. На фоне действия ингибиторов MAO его концентрация в крови значительно увеличивается.

Мероприятия по уменьшению негативных эффектов антидепрессантов

1. Перед началом лечения сделать электрокардиограмму и измерить артериальное давление.

2. Начальные дозы назначают в количестве 1/3 или 1/2 от обычной терапевтической дозы (15 - 25 мг/сутки), перед сном.

3. Увеличивать дозу очень медленно (*для развития полного эффекта может потребоваться 3 недели*).

4. После стойкой ремиссии необходимо постепенное, медленное снижение дозировки.

5. Выписывать в одном рецепте количество препарата достаточного только на одну неделю приема (*т.к. большое количество препарата увеличивает шансы успешной попытки суицида у людей с сильной депрессией*).

Заключение.

Таким образом, назначение и применение психотропных средств имеет свои особенности и требует от специалиста особого внимания и учета множества условий, принципов и факторов.

1. Факторы, влияющие на эффективность фармакологических средств, применяемых в терапии психических заболеваний:

- фармакокинетические;
- фармакодинамические;
- комбинированное (совместное) применение 2-х и более ЛС, особенно между психотропными препаратами и лекарственными средствами других фармгрупп, где почти всегда отмечается или синергизм или антагонизм;
- взаимодействие препаратов с другими методами психотерапии;
- соблюдение принципов лечения самих психических заболеваний (*эпилепсия, депрессия и др.*);
- особенности конституционно-личностной типологии больного;

➤ особенности психопатологии, клинического течения, этиологии и патогенеза психического заболевания.

2. **Особенности психотропного терапевтического эффекта.** «Качество жизни» при психофармакотерапии, это совокупность показателей, отражающих изменение физического, психологического, социального и духовного состояния. При оценке действия психофармакотерапии важно оценивать:

➤ функциональное состояние (*работоспособность, общее соматическое состояние, толерантность к физической нагрузке, половая активность и др.*);

➤ психическое состояние, связанное с приемом психотропных ЛС (*приверженность к лечебному процессу - доверие к врачу, выполнение врачебных назначений и пр.*).

3. **Принципы этической оценки последствий назначения психотропных средств:**

➤ компетентная оценка клинического, психического, общего соматического состояния больного;

➤ достаточные знания всех возможностей действия назначаемых препаратов (*выбор препарата, рациональное дозирование, продолжительность курса, вероятные побочные эффекты и др.*);

➤ обоснование врачом ожидаемого терапевтического результата;

➤ анализ соотношения пользы и потенциального риска терапии;

➤ специалист должен добиться согласия больного на лечение на основе полной информации об особенностях текущего состояния больного, современных способах лечения данного расстройства, обоснование необходимости приема рекомендуемого препарата и т.д.;

➤ при затруднении получения согласия больного на лечение (бред, психоз, агрессия) использовать комиссионное рассмотрение ситуации с родственниками;

➤ при недобровольной госпитализации и лечения больных с социально-опасным поведением, осуществляется на основе действующего законодательства (согласия не требуется). лечение проводится в рамках своеобразной «скорой» и «неотложной» помощи.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯТестовые задания по теме «Холинергические средства»**1. Указать М – холиномиметики:**

1. атропин; 2. пилокарпин; 3. ацеклидин; 4. платифиллин

2. Укажите ошибку. Локализация М-холинорецепторов:

1. постганглионарные окончания парасимпатической нервной системы;
2. постганглионарные окончания симпатической нервной системы (потовые железы, сосуды нижних конечностей, матка);
3. лимбико-ретикулярная зона;
4. гипоталамус;
5. нервно-мышечные синапсы.

3. Найдите ошибку. Н - холинорецепторы находятся в следующих образованиях:

1. клетки эффекторных органов в области окончаний холинергических волокон
2. нейроны симпатических ганглиев
3. нейроны парасимпатических ганглиев
4. нейроны ЦНС
5. синокаротидные клубочки
6. хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников
7. концевые пластинки скелетных мышц (нервно-мышечный синапс).

4. Найдите правильные ответы. Обратимо блокируют ацетилхолинэстеразу:

1. празозин
2. галантамин
3. прозерин
4. фентоламин
5. армин

5. Найдите правильные ответы. Необратимо блокируют ацетилхолинэстеразу:

1. галантамин
2. армин
3. фентоламин
4. прозерин
5. изонитрозин

6. Укажите правильный ответ. Облегчают нервно-мышечную передачу:

1. М-холиномиметики
2. М-холиноблокаторы
3. антихолинэстеразные средства
4. курареподобные средства
5. реактиваторы ацетилхолинэстеразы

7. Укажите правильный ответ. Прозерин:

1. прямо стимулирует М – холинорецепторы
2. прямо стимулирует Н – холинорецепторы
3. прямо стимулирует адренорецепторы
4. угнетает ацетилхолинэстеразу

8. Укажите ошибки. Прозерин вызывает:

1. сокращение мочевого пузыря
2. сужение зрачка
3. спазм бронхов
4. тахикардия
5. усиление перистальтики
6. стимуляция вегетативных ганглиев

9. Установите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А) антихолинэстеразные обратимого действия	1. прозерин
Б) антихолинэстеразные необратимого действия	2. армин
	3. галантамин
	4. физостигмин

10. Укажите правильные ответы. Пилокарпин снижает внутриглазное давление, так как:

1. суживает зрачки
2. вызывает миоз
3. вызывает спазм аккомодации
4. уменьшает продукцию внутриглазной жидкости
5. облегчает отток внутриглазной жидкости

11. Укажите правильный ответ. Прозерин применяется при атонии кишечника, так как препарат:

1. обладает миотропным спазматическим действием
2. облегчает проведение возбуждения в ЦНС
3. облегчает проведение возбуждения в симпатических ганглиях
4. облегчает проведение возбуждения в парасимпатических ганглиях
5. способствует возбуждению М-холинорецепторов мышц кишечника

12. Укажите правильные ответы. При миастении применяют:

1. пилокарпин
2. прозерин
3. галантамин
4. армин
5. атропин

13. Укажите правильные ответы. Прозерин используют:

1. для лечения миастении
2. для облегчения репозиции костных отломков
3. при интубации трахеи
4. при атонии кишечника
5. для стимуляции дыхания при асфиксии
6. при артериальной гипертензии

14. Укажите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А) обратимые ингибиторы холинэстеразы	1. пилокарпина гидрохлорид
Б) М-холиномиметики	2. физостигмина салицилат
В) М+Н-холиномиметики	3. карбахолин
	4. ацеклидин
	5. прозерин

15. Впишите по-русски недостающие слова (название фармакологической группы)
Изонитрозин и Дипироксим относятся к группе _____

16. Укажите правильный ответ. Армин относится к группе:

1. М-холиномиметиков;
2. реактиваторов холинэстеразы;
3. антихолинэстеразных средств обратимого действия;
4. антихолинэстеразных средств «необратимого» действия;
5. М и Н – холиномиметиков.

17. Укажите правильные ответы. При отравлениях антихолинэстеразными средствами «необратимого» действия (ФОС) применяют препараты следующих групп:

1. М-холиноблокаторы
2. α -адреноблокаторы
3. миорелаксанты
4. ганглиоблокаторы
5. реактиваторы холинэстеразы

18. Укажите соответствие.

<i>Препарат:</i>	<i>Группа:</i>
1. платифиллин	А). М ₁ - селективный холиноблокатор
2. метацин	Б). М ₃ -холиноблокатор для ингаляционного применения
3. пирензепин	В). М-холиноблокатор, оказывающий прямое спазмолитическое действие
4. ипратропиум бромид (атровент)	Г). М-холиноблокатор периферического действия

19. Найдите ошибку. При лечении глаукомы применяют:

1. атропин
2. армин
3. пилокарпин
4. прозерин
5. ацеклидин

20. Укажите правильные ответы. Цитизин (цититон) применяют:

1. при глаукоме
2. при атонии кишечника
3. для стимуляции дыхания при асфиксии
4. для облегчения отвыкания от курения

21. Укажите правильные ответы. Галантамин применяют:

1. для исследования глазного дна
2. при атонии мочевого пузыря
3. для управляемой гипотензии
4. при парезах и параличах после полиомиелита
5. при бронхиальной астме

22. Укажите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А) антихолинэстеразные препараты обратимого действия	1. пилокарпина гидрохлорид
Б) М-холиномиметики	2. физостигмина салицилат
В) М+Н-холиномиметики	3. карбахолин
	4. ацеклидин
	5. прозерин

23. Составьте фармакологическую характеристику атропина.

Атропин-это:

1. ганглиоблокатор
2. Н – холиномиметик
3. М – холиномиметик
4. М – холиноблокатор
5. снижающий тонус гладкой мускулатуры и применяющийся при спазмах гладкой мускулатуры
6. снижающий тонус бронхов и применяющийся при бронхиальной астме.

24. Задача. При поступлении в клинику у больного отмечались следующие симптомы: *бледность и влажность кожных покровов, миоз, саливация, брадикардия, бронхоспазм, снижение артериального давления, диарея.*

Указанные симптомы свидетельствуют об отравлении алкалоидом _____ (впишите по-русски недостающее слово).

25. Укажите правильный ответ. В качестве антидота при отравлении мускарином используется:

1. адреналин
2. пилокарпина гидрохлорид
3. атропина сульфат
4. прозерин
5. анаприлин

26. Составьте фармакологическую характеристику прозерина.

Прозерин – это:

1. адреномиметик
2. миорелаксант
3. антихолинэстеразный препарат
4. суживает периферические сосуды и применяется при коллапсе
5. повышает тонус поперечнополосатой мускулатуры и применяется при миастении
6. расслабляет поперечно - полосатую мускулатуру и применяется для интубации трахеи.

27. Задача. При поступлении в клинику у больного отмечены симптомы: речевое и двигательное возбуждение, резко выражена одышка, мидриаз, фотофобия, сухость слизистых и кожи, тахикардия, повышение артериального давления, гипертермия.

А. Указанные симптомы свидетельствуют об отравлении:

1. прозерин
2. атропин
3. мускарином
4. фентоламином
5. адреналином

Б. Для уменьшения всасывания этого яда в ЖКТ используется _____
(впишите по-русски недостающее слово)

28. Укажите антихолинэстеразный препарат необратимого действия:

1. атропин; 2. прозерин; 3. пилокарпин; 4. галантамин; 5. армин

29. Установите соответствие:

Группы	Препараты
А) М-холиномиметики	1. ацеклидин
	2. пилокарпин
Б) Антихолинэстеразные	3. армин
	4. прозерин
	5. физостигмин
	6. галантамин

30. Препараты терапии глаукомы: 1. галантамин; 2. атропин; 3. армин; 4. прозерин; 5. ацеклидин

31. Укажите ошибки. Показания к применению Прозерина:

1. миастения и вялые параличи
2. атония ЖКТ и мочевого пузыря
3. глаукома
4. осмотр глазного дна
5. спазмы гладкой мускулатуры
6. передозировка кураре антидеполяризующего действия.

32. Установите соответствие.*Группа:*

- А) М-холиномиметики
 Б) антихолинэстеразный препарат необратимого действия
 В) антихолинэстеразный препарат обратимого действия

Препарат:

1. прозерин
 2. пилокарпин
 3. армин
 4. ацеклидин
 5. галантамин
 6. физостигмин

33. Задача. В реанимацию доставлен больной в коматозном состоянии симптомами: диарея, затрудненное дыхание, многократная рвота, брадикардия, гипотония. Установлено, что случайно выпил жидкость, приготовленную для борьбы с насекомыми.

1. Чем произошло отравление?
 2. Антидоты, снимающие эту симптоматику.

34. Задача. В реанимацию поступил больной в коматозном состоянии. Симптомы: миоз, саливация, диарея, гипотония, брадикардия (пульс 50 уд/ мин), затрудненное дыхание, обильное потоотделение. Установлено, что в пищу употреблял собранные грибы.

1. Чем произошло отравление?
 2. Антагонист и меры помощи.

Эталоны по теме «Холинергические средства»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	2, 3	18	1-В; 2-Г; 3-А; 4-Б
2	5	19	1
3	1	20	3, 4
4	2, 3	21	2, 4
5	2, 5	22	А-2, 5; Б-1, 4; В-3
6	3	23	4, 5, 6
7	5	24	мускарином
8	4, 6	25	3
9	А-1, 3, 4; Б-2	26	3, 5
10	1, 5	27	А – атропином; Б – танин
11	5	28	5
12	2, 3	29	А-1, 2; Б-3, 4, 5, 6
13	1, 4	30	3, 4, 5
14	А-2, 5; Б-1, 4; В-3	31	5, 6
15	реактиваторы холинэстеразы	32	А-2, 4; Б-3; В-1, 5, 6
16	4	33	1.отравление инсектицидами группы ФОС 2. антидоты – дипироксим, изонитро-зин, атропин
17	1, 5	34	1. отравление мускарином (грибной яд мухомора). 2. Атропин. Промывание ЖКТ, форсированный диурез, гемодиализ, крове-и плазмозамещающие жидкости

Тестовые задания по теме «Адренергические и антиадренергические средства»

1. Укажите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
1. α_1 -адреноблокаторы	А) празозин
2. β_1 -адреноблокатор	Б) лабетолол
3. $\beta_1+\alpha_1$ -адреноблокаторы	В) талинолол
	Г) проксодолол
	Д) доксазозин

2. Укажите неправильные ответы. К симпатолитикам относятся:

1. октадин
2. надолол
3. резерпин
4. орнид
5. эфедрина гидрохлорид

3. Укажите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
1. симпатолитики	А) октадин
2. $\beta_1+\beta_2$ – адреноблокаторы	Б) надолол
3. симпатомиметики	В) резерпин
	Г) орнид
	Д) эфедрин

4. Укажите правильный ответ. Норадrenalина гидротартрат относится к группе:

1. α -адреномиметиков
2. $\alpha+\beta_1$ -адреномиметиков
3. $\beta_1+\beta_2$ -адреномиметиков
4. $\alpha_{1,2}+\beta_{1,2}$ -адреномиметиков.

5. Укажите правильный ответ. Сальбутамол относится к группе:

1. $\alpha_1+\beta_{1,2}$ -адреномиметиков
2. Симпатолитиков
3. β -адреноблокаторов
4. селективных β_2 -адреномиметиков

6. Укажите правильные ответы. Артериальное давление снижают:

1. мезатон
2. дитилин
3. бензогексоний
4. скополамин
5. празозин
6. гигроний

7. Укажите ошибки. Эффекты, характерные для ганглиоблокаторов:

1. мидриаз
2. расширение сосудов
3. задержка мочеиспускания
4. облегчение нервно-мышечной передачи
5. гиперсаливация

8. Укажите правильный ответ. Для управляемой гипотензии применяют:

1. фентоламин
2. празозин
3. анаприлин
4. ацеклидин
5. гигроний

9. Укажите правильный ответ. Адреналина гидрохлорид относится к группе:

1. $\alpha_{1,2} + \beta_{1,2}$ - адреномиметиков
2. β_2 - адреномиметиков
3. α - адреномиметиков
4. β_1 - адреномиметиков.

10. Укажите правильный ответ. Мезатон относится к группе:

1. $\alpha + \beta_1$ - адреномиметиков
2. $\beta_1 + \beta_2$ - адреномиметиков
3. α - адреномиметиков
4. β_2 - адреномиметиков
5. симпатомиметиков

11. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). Типичным и хорошо изученным неселективным $\beta_1 + \beta_2$ - адреноблокатором является _____.

12. Впишите недостающее слово (название препарата по-русски). Симпатолитик с выраженной антиаритмической активностью – это _____

13. Найдите ошибки. Какие вещества применяют для повышения артериального давления?

1. фенотерол
2. мезатон
3. норадреналин
4. адреналин
5. эфедрин
6. галазолин

14. Найдите ошибки. Какие вещества применяют при бронхиальной астме?

1. фенотерол
2. эфедрин
3. норадреналин
4. изадрин
5. анаприлин
6. адреналин
7. сальбутамол

15. Найдите ошибки. Какие препараты применяют местно при ринитах?

1. галазолин
2. фенотерол
3. адреналин
4. эфедрин
5. изадрин

16. Укажите правильные ответы. Побочные эффекты Изадрина:

1. повышение артериального давления
2. снижение артериального давления
3. тахикардия
4. брадикардия
5. блокада атриовентрикулярной проводимости

17. Найдите ошибку. Норадреналин:

1. стимулирует α – адренорецепторы
2. стимулирует β_1 -адренорецепторы
3. вызывает рефлекторную брадикардию
4. эффективное бронхолитическое средство
5. эффективное прессорное средство

18. Укажите правильные ответы. К симпатолитикам относится:

1. орнид
2. армин
3. анаприлин
4. октадин
5. прозерин
6. эфедрина гидрохлорид
7. празозин

19. Укажите правильный ответ. Препаратом, применяемым при острой сосудистой недостаточности является:

1. платифиллина гидротартрат
2. празозин
3. мезатон
4. атропин
5. дитилин

20. Адреномиметик непрямого действия: 1. адреналин; 2. мезатон; 3. изадрин; 4. эфедрин; 5. анаприлин.

21. Укажите препараты, возбуждающие преимущественно β - адренорецепторы:

1. адреналин; 2. мезатон; 3. изадрин; 4. сальбутамол; 5. тербуталин; 6. фенотерол; 7. эфедрин; 8. нафтизин.

22. Изадрин:

1. суживает кровеносные сосуды
2. повышает диастолическое давление
3. увеличивает работу сердца
4. стимулирует аденилатциклазу клеток
5. снижает содержание сахара в крови
6. снижает сократимость миомерия

23. Найти ошибки. Фармакодинамические эффекты адреналина:

1. мидриаз; 2. тахикардия; 3. гипертензия; 4. повышение внутриглазного давления; 5. гипотония; 6. гипергликемия; 7. расслабление мускулатуры бронхов.

24. Найти ошибки. Уменьшить отек слизистой при рините можно, используя:

1. адреналин; 2. изадрин; 3. норадреналин; 4. нафтизин; 5. празозин; 6. эфедрин.

25. Укажите правильные ответы. Норадреналин отличается от адреналина тем, что:

1. слабо стимулирует β_2 – адренорецепторы
2. возбуждает β – адренорецепторы сильнее адреналина
3. более предпочтителен для снятия бронхоспазма
4. не разрушается с помощью МАО
5. более избирательно возбуждает α – адренорецепторы

26. Укажите правильные ответы. Эфедрин вызывает следующие эффекты:

1. сужение бронхов
2. сужение кровеносных сосудов
3. сужение зрачков
4. расширение бронхов
5. расширение зрачков

27. Установите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
а) α - адреномиметики	1. адреналин
б) возбуждающие β_1 и β_2 – адренорецепторы	2. изадрин
в) β_2 – адреномиметики	3. нафтизин
г) возбуждающие α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , - адренорецепторы	4. галазолин
	5. орципреналина сульфат
	6. сальбутамол
	7. фенотерол
	8. тербуталин

28. Укажите правильные ответы. α_1 – адренорецепторы:

1. расположены на постсинаптической мембране в области окончаний симпатических нервов;
2. расположены в симпатических ганглиях;
3. расположены на пресинаптической мембране парасимпатических нервов;
4. расположены на пресинаптической мембране симпатических нервов;
5. при возбуждении вызывают спазм сосудов;
6. при возбуждении вызывают спазм бронхов.

29. Укажите правильные ответы. К адреномиметикам прямого действия относятся:

1. празозин; 2. изадрин; 3. мезатон; 4. анаприлин; 5. эфедрин; 6. октадин; 7. сальбутамол.

30. Найти ошибки. Противопоказаниями к назначению адреналина, являются:

1. бронхиальная астма
2. гипертензия
3. атеросклероз
4. органические поражения миокарда
5. повышенная возбудимость ЦНС
6. фторотановый наркоз
7. совместно с местными анестетиками
8. тиреотоксикоз
9. сахарный диабет.

31. Укажите правильные ответы. К β -адреномиметикам относятся:

1. изадрин; 2. сальбутамол; 3. празозин; 4. адреналин; 5. фенотерол; 6. резерпин.

32. Установите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А) адреномиметик непрямого действия	1. празозин
Б) стимуляторы центральных α_2 - адренорецепторов	2. эфедрин
В) постсинаптический α_1 - адреноблокатор	3. клофелин
	4. метилдофа

33. Укажите правильные ответы. Для изадрина характерно:

1. способность усиливать работу сердца (тахикардия)
2. рефлекторная брадикардия
3. применение при насморке
4. бронхолитический эффект
5. ингаляционное применение
6. расширение зрачка

34. Укажите правильные ответы. Гипертензивное действие адреналина обусловлено:

1. возбуждением сосудодвигательного центра
2. стимуляцией мозгового вещества надпочечников
3. усилением работы сердца
4. возбуждением симпатических ганглиев
5. стимуляцией α - адренорецепторов сосудов
6. стимуляцией β – адренорецепторов сосудов

35. Укажите правильные ответы. К β – адреноблокаторам относятся:

1. изадрин
2. окспренолол (тразикор)
3. нафтизин
4. пропранолол (анаприлин)
5. фентоламин
6. дегидроэрготамин.

36. Укажите правильные ответы. Альфа-адреноблокаторы применяют при:

1. стенокардии
2. спазмах периферических сосудов
3. гипертонической болезни
4. глаукоме
5. феохромоцитоме

37. Установите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А) α - адреноблокаторы	1. фентоламин
Б) β - адреноблокаторы	2. анаприлин
	3. тропафен
	4. празозин
	5. атенолол
	6. метопролол
	7. талинолол

38. Укажите правильные ответы. Для быстрого снижения АД наиболее подходят следующие препараты:

1. метилдофа
2. празозин
3. пропранолол
4. фентоламин
5. резерпин
6. добутамин

39. Задача. Назовите препарат и фармакологическую группу по следующим признакам: снижает АД, вызывает «синдром отмены», вызывает депрессию (угнетает ЦНС), усиливает секрецию и моторику ЖКТ, нарушает половую функцию у мужчин. Входит в состав многих комбинированных гипотензивных препаратов.

40. Укажите правильные ответы. К α – адреноблокаторам относятся:

1. анаприлин
2. празозин
3. клофелин
4. тропафен
5. фентоламин
6. эфедрин.

41. Впишите недостающие слова Селективный постсинаптический α - адреноблокатор – это _____, а его основное применение _____.

42. Укажите правильные ответы. Укажите эффекты, характерные для пропранолола:

1. тахикардия
2. снижение тонуса скелетных мышц
3. расширение сосудов брюшной полости
4. бронхоспазм
5. понижение содержания сахара крови
6. уменьшение сердечного выброса

43. Укажите правильный ответ. Механизм действия клофелина:

1. возбуждает α_2 - адренорецепторы гипоталамической области
2. блокатор α_2 – адренорецепторов
3. блокатор β_2 – адренорецепторов.

44. Укажите правильные ответы. Показания к назначению β - адреноблокаторов:

1. ИБС
2. аритмии
3. гипертоническая болезнь
4. язвенная болезнь желудка
5. гипотония
6. атриовентрикулярная блокада
7. глаукома.

45. Установите соответствие.

Группа:

- А) неселективные β - адреноблокаторы
Б) кардиоселективные β - адреноблокаторы

Препарат:

1. анаприлин
2. атенолол
3. метопролол
4. талинолол
5. окспренолол
6. ацебутолол

46. Укажите α - адреноблокаторы:

1. доксазалин (кардура)
2. резерпин
3. метопролол
4. празозин
5. дигидроэрготамин.

47. Укажите правильные ответы. К симпатолитикам относятся:

1. анаприлин
2. тропafen
3. празозин
4. резерпин
5. октадин
6. адреналин.

48. Установите соответствие.

Группа:

- А) адреномиметик непрямого действия
- Б) стимуляторы центральных α_2 - адренорецепторов
- В) постсинаптический α_1 - адреноблокатор

Препарат:

- 5. празозин
- 6. эфедрин
- 7. клофелин
- 8. метилдофа

49. Укажите правильные ответы. Основные эффекты симпатолитиков:

- 1. снижение АД
- 2. брадикардия
- 3. отек слизистой носа
- 4. усиление перистальтики
- 5. увеличение желудочной секреции
- 6. повышение АД
- 7. тахикардия.

50. Укажите правильные ответы. β - адреноблокаторы снижают АД, так как:

- 1. блокируют β - рецепторы сосудов
- 2. угнетают сосудодвигательный центр
- 3. уменьшают сердечный выброс
- 4. уменьшают содержание эндогенного адреналина
- 5. блокируют β - рецепторы сердечной мышцы
- 6. блокируют рецепторы надпочечников

Эталоны по теме «Адренергические и антиадренергические средства»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1-А, Д; 2-В; 3-Б, Г	26	2, 4, 5
2	2, 5	27	А-3, 4; Б-2, 5; В-6, 7, 8; Г-1
3	1-А, В, Г; 2-Б; 3-Д	28	1, 5
4	2	29	2, 3, 7
5	4	30	1, 7
6	3, 5, 6	31	1, 2, 5
7	4, 5	32	А-2; Б-3, 4; В-1
8	5	33	1, 4, 5
9	1	34	3, 5
10	3	35	2, 4
11	анаприлин	36	2, 3, 5
12	орнид	37	А-1, 3, 4; Б-2, 5, 6, 7
13	1, 6	38	2, 3, 4
14	3, 5	39	резерпин. симпатолитики
15	2, 5	40	2, 4, 5
16	2, 3	41	празозин; гипертоническая болезнь
17	4	42	4, 5, 6
18	1, 4	43	1
19	3	44	1, 2, 3, 7
20	4	45	А-1, 5; Б-2, 3, 4, 6
21	3, 4, 5, 6	46	1, 4, 5
22	3, 4, 6	47	4, 5
23	4, 5	48	А-2; Б-3, 4; В-1
24	2, 5	49	1, 2, 3, 4, 5
25	1, 5	50	2, 3, 5

Тестовые задания по теме «Снотворные, противосудорожные средства, транквилизаторы, нейролептики»

1. Задача. При остром отравлении барбитуратами его вводят внутривенно, медленно. Специфический, конкурентный антагонист, который оказывает стимулирующее влияние на дыхательный центр. При передозировке возможны судороги. **Укажите данный препарат:**

1. кофеин - бензоат натрия
2. этимизол
3. кордиамин
4. бемеGRID
5. сульфокамфокаин

2. Установите соответствие.

Группа снотворных средств:

1. Барбитураты
2. Бензодиазепины
3. Циклопирролоны

Препарат:

- А) нитразепам
- Б) этаминала - натрий
- В) diaзепам
- Г) зопиклон
- Д) фенobarбитал
- Е) триазолам

3. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для купирования эпилептического статуса?

1. фенobarбитал
2. сибазон (внутривенно)
3. гексенал
4. дифенин натриевая соль
5. вальпроат магния
6. бромкриптин

4. Установите соответствие.

Группа снотворных средств:

1. Барбитураты
2. Бензодиазепины
3. Циклопирролоны

Препарат:

- а) нитразепам
- б) амobarбитал
- в) diaзепам
- г) зопиклон
- д) фенobarбитал
- е) нозепам

5. Составьте фармакологическую характеристику аминазина. Аминазин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. нейролептики
2. транквилизаторы
3. психодислептики

Б. Фармакодинамические эффекты:

1. гипертензивное действие
2. гипотермическое действие
3. галлюциногенное действие
4. антипсихотическое действие

В. Показания к применению:

1. невроты
2. психозы
3. искусственная гипертермия
4. гипотония

Г. Побочные эффекты:

1. гипертония
2. депрессия
3. рвота
4. лекарственная зависимость

6. Составьте фармакологическую характеристику дифенина. Дифенин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. противопаркинсонические
2. противоэпилептические
3. антидепрессант

Б. Химическая группа:

1. производное пиримидина
2. производное сукцинимиды
3. производное гидантоина

В. Показания к применению:

1. болезнь Паркинсона
2. малые приступы эпилепсии
3. депрессии
4. большие приступы эпилепсии

Г. Побочные эффекты:

1. нистагм
2. гемералопия
3. гиперплазия десен
4. привыкание
5. галлюцинации

7. Установите соответствие.

Фармакологическая группа:

1. центральные холиноблокаторы
2. предшественники дофамина
3. дофаминомиметики
4. ингибиторы MAO – В

Противопаркинсонический препарат:

- А) депренил
- Б) бромокриптин
- В) мидантан
- Г) циклодол
- Д) леводопа
- Е) акинетон

8. Укажите правильные ответы. Противоэпилептическими средствами являются:

1. мидантан
2. циклодол
3. гексамидин
4. леводопа
5. натрия вальпроат.

9. Укажите правильные ответы. Для лечения малых приступов эпилепсии («petit mal») применяются:

1. фенобарбитал
2. этосуксимид
3. конвулекс
4. дифенин
5. триметин

10. Укажите правильные ответы. Для лечения малых приступов эпилепсии («petit mal») применяются:

1. фенobarбитал;
2. сибазон;
3. этосуксимид;
4. триметин;
5. нитразепам.

11. Установите соответствие.

Механизм противопаркинсонического действия:

1. Активация дофаминергических влияний
2. Блокада центральных холинорецепторов

Препарат:

- A) акинетон
- Б) циклодол
- В) парлодел
- Г) леводопа
- Д) мидантан
- Е) депренил

12. Установите соответствие.

Препарат:

1. натрия вальпроат
2. карбамазепин

Синоним:

- A) финлепсин
- Б) депакин
- В) конвулекс

13. Найдите ошибки. Для купирования эпилептического статуса в/в применяются:

1. сибазон.
2. клоназепам.
3. натрия вальпроат.
4. этосуксимид.
5. натрия оксибутират

14. Найдите ошибки. Основные эффекты барбитуратов:

1. седативный
2. гипотермический
3. гипергликемический
4. противосудорожный
5. миорелаксирующий

15. Найдите ошибки. К «дневным» транквилизаторам относятся:

1. эуноктин
2. рудотель
3. грандаксин
4. мебикар
5. реланиум.

16. Укажите правильные ответы. Лекарственные средства, применяемые для проведения нейролептанальгезии:

1. тиопентал-натрий
2. аминазин
3. галоперидол
4. дроперидол
5. промедол
6. фентанил

17. Впишите по-русски недостающее слово. При остром отравлении транквилизаторами, в качестве специфического, конкурентного антагониста применяется препарат

18. Найдите ошибки. Показаниями к применению реланиума являются:

1. эпилептический статус
2. острое отравление алкоголем
3. столбняк
4. премедикация
5. глаукома

19. Укажите правильные ответы. Диазепам:

1. уменьшает эмоциональное напряжение
2. применяется при психозах
3. устраняет судороги
4. активирует память
5. вызывает сон
6. потенцирует действие анальгетиков

20. Укажите правильные ответы. К транквилизаторам относятся:

1. медазепам
2. хлордиазепоксид
3. дроперидол
4. сульпирид
5. феназепам
6. хлорпромазин

21. Установите соответствие:

Химическая группа:

1. фенотиазины
2. бутерофеноны
3. бензамиды

Препарат:

- а) сульпирид
- б) хлорпромазин
- в) этаперазин
- г) флуфеназин
- д) галоперидол
- е) дроперидол

22. Укажите правильный ответ. Антипсихотическое действие нейролептиков обусловлено:

1. блокадой ГАМК - рецепторов
2. стимуляцией бензодиазепиновых рецепторов
3. блокадой дофаминовых рецепторов
4. стимуляцией β - адренорецепторов
5. стимуляцией дофаминовых рецепторов

23. Установите соответствия.

Нейролептики:

1. производные фенотиазина
2. производные бутерофенона
3. производные тиоксантена
4. бензамиды

Препараты:

- А) труксал
- Б) дроперидол
- В) меллерил
- Г) тизерцин
- Д) эглонил
- Е) галоперидол

24. Найдите ошибку. Для аминазина характерно:

1. антипсихотическое действие
2. противорвотное действие
3. гипотермическое действие
4. гипертензивное действие
5. экстрапирамидные расстройства

25. Укажите правильные ответы. Показаниями к применению реланиума:

1. гипотония
2. острое отравление алкоголем
3. глаукома
4. эпилептический статус
5. столбняк

26. Найдите ошибки. Основные эффекты аминазина:

1. антипсихотический
2. гипотензивный
3. гипертермический
4. гипотермический
5. гипертензивный

27. Укажите правильные ответы. К нейролептикам с выраженной противорвотной активностью относятся:

1. компазин
2. тизерцин
3. эглонил
4. стелазин
5. модитен

28. Укажите правильные ответы. Действие нейролептиков на сердечнососудистую систему выражается в следующих эффектах:

1. тахикардия
2. брадикардия
3. гипотония
4. гипертензия
5. антиаритмический эффект

Эталоны по теме «Снотворные, противосудорожные средства, транквилизаторы, нейролептики»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	бемегрид	15	1, 5
2	1-Б, Д; 2-А, В, Е; 3-Г	16	4, 6
3	2, 3, 4	17	флумазенил
4	1-Б, Д; 2-А, В, Е; 3-Г	18	2, 5
5	А-1; Б-4; В-2; Г-2	19	1, 3, 5, 6
6	А-2; Б-3; В-4; Г-1, 3	20	1, 2, 5
7	1-Г, Е; 2-Д; 3-Б; 4-А, В	21	1-Б, В, Д; 2-Д, Е; 3-А
8	3, 5	22	3
9	2, 3, 5	23	1-В, Г; 2-Б, Е; 3-А; 4-Д
10	3, 4	24	4
11	1-В, Г, Д, Е; 2-А, Б	25	4, 5
12	1-Б, В; 2-А	26	3, 5
13	3, 4	27	1, 3, 4
14	2, 3	28	1, 3, 5

Тестовые задания по теме «Препараты наркотического действия»

1. Укажите правильные ответы. Морфин оказывает следующие эффекты:

1. возбуждает центры блуждающего нерва
2. угнетает центр глазодвигательного нерва
3. возбуждает дыхательный центр
4. угнетает кашлевой центр
5. повышает тонус сфинктеров ЖКТ
6. возбуждает сосудодвигательный центр

2. Вставьте недостающие слова, используя «словарик» (1-8):

Морфин является растительным алкалоидом 1). _____, по химической структуре производное 2). _____ и является 3) _____ анальгетиком, который при резорбтивном действии 4) _____ дыхание, 5) _____ центры блуждающего нерва, значительно 6) _____ тонус сфинктеров ЖКТ, 7) _____ кашлевой центр и, наконец, вызывает особую форму привыкания 8) _____.

- 1) раувольфии, опия, чилибухи, канабиса
- 2) изохинолина, пиперидина, фенантрена
- 3) наркотическим, ненаркотическим
- 4) стимулирует, угнетает
- 5) угнетает, возбуждает
- 6) снижает, повышает
- 7) активизирует, угнетает
- 8) пристрастие, тихифилаксия, идиосинкразия

3. Укажите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
1. полные агонисты опиатных рецепторов	А) фентанил
2. частичные агонисты опиатных рецепторов	Б) морфин
3. антагонисты	В) пентазоцин Г) буторфанол Д) налоксон Е) дипидолор

4. Укажите правильные ответы. К производным изохинолина относятся:

1. фентанил
2. папаверин
3. морфин
4. дротаверин (Но-шпа)
5. буторфанол
6. кодеин

5. Укажите правильные ответы. К синтетическим наркотическим анальгетикам относятся:

1. морфин
2. кодеин
3. промедол
4. фентанил
5. папаверин
6. бупренорфин

6. Укажите правильные ответы. НАЛОКСОН:

1. является полным антагонистом морфина
2. является полным агонистом опиоидов
3. применяется при отравлении морфина
4. обладает выраженным противокашлевым действием
5. снижает тонус гладкой мускулатуры

7. Установите соответствие.

Фармакологическая группа:

1. транквилизаторы
2. седативные средства
3. средства для наркоза
4. наркотические анальгетики

Препарат:

- А) натрия оксибутират
- Б) настойка пустырника
- В) фентанил
- Г) сибазон
- Д) пропанидид
- Е) промедол

8. Укажите правильные ответы. К опиатным анальгетикам-агонистам относятся:

1. морфин;
2. фентанил
3. трамадол
4. налоксон
5. налтрексон

9. Установите соответствие.

Препарат:

1. морфин
2. пиритрамид
3. омнопон

Синоним:

- А) сублимаз
- Б) дипидолор
- В) морфилонг
- Г) пантопон

10. Найдите ошибки. К антагонистам наркотических анальгетиков относятся:

1. налоксон
2. буторфанол
3. налорфин
4. пиритрамид
5. налтрексон

11. Найдите ошибки! Противопоказаниями к назначению наркотических анальгетиков является:

1. повышенное внутричерепное давление;
2. беременность;
3. инфаркт миокарда;
4. эмфизема легких;
5. астма;
6. ожоговый шок.

12. Укажите правильный ответ. Производным фенантрена, является:

1. промедол
2. папаверин
3. фентанил
4. морфин

13. Установите соответствие.

Группа:

- А-** агонист-антагонист морфина
Б- антагонист наркотических анальгетиков

Препарат:

1. налорфин
2. налоксон
3. налтрексон

14. Укажите ошибку. Морфин вызывает следующие эффекты:

1. угнетает центры боли
2. возбуждает центры зрительного и слухового анализаторов
3. возбуждает сосудодвигательный центр
4. угнетает центр дыхания
5. угнетает кашлевой центр
6. возбуждает вагус и вызывает брадикардию
7. вызывает миоз.

15. Найдите ошибки. Противопоказаниями к назначению наркотических анальгетиков является:

1. повышенное внутричерепное давление
2. беременность
3. инфаркт миокарда
4. эмфизема легких
5. астма
6. ожоговый шок.

16. Укажите правильные ответы. Лекарственные средства, применяемые для проведения нейролептанальгезии:

1. тиопентал-натрия
2. аминазин
3. галоперидол
4. дроперидол
5. промедол
6. фентанил

17. Задача. Определите препарат. Специфический конкурентный антагонист опиоидов. Не пригоден для приема внутрь. При в/в введении нормализует дыхание через 1-2 минуты и действует в течении 1 часа. Может применяться при остром отравлении алкоголем.

18. Укажите ошибку. Механизм аналгезирующего эффекта наркотических анальгетиков:

1. угнетают центры боли в коре;
2. снижают суммацию импульсов боли в ядрах таламуса
3. уменьшают поток импульсов боли по спиноталамическим путям
4. уменьшают генерацию импульсов боли в периферических рецепторах

19. Укажите правильные ответы. Противопоказаниями к назначению морфина, являются:

1. старческий возраст
2. острые хирургические заболевания брюшной полости
3. дети до 3-х лет
4. угнетение дыхательного центра
5. болевой шок
6. премедикация перед операцией
7. черепно-мозговая травма.

20. Установите соответствие.

Химическая группа:

- А-** производные фенантрена
Б- производные изохинолина

Препарат:

1. кодеин
2. этилморфин
3. морфин
4. папаверин
5. но-шпа

21. Вставьте (по-русски) недостающие слова. Морфин является растительным алкалоидом _____, по химической структуре производное _____.

22. Определите лекарственные средства (А и Б):

А – по аналгетическому действию не уступает морфину, слабее угнетает дыхательный центр; усиливает сокращение тела и расслабляет шейку матки;

Б – сильнее морфина угнетает дыхательный центр; вызывает ригидность дыхательных мышц; по аналгетическому действию в 100 активнее морфина, действует менее продолжительно.

23. Укажите правильные ответы. При остром отравлении морфином следует провести следующие мероприятия:

1. назначить антидепрессант
2. назначить закись азота
3. ввести антихолинэстеразный препарат
4. ввести налоксон
5. промыть желудок
6. ввести атропина сульфат
7. катетеризировать мочевого пузырь

24. Укажите правильные ответы. При остром отравлении морфином наблюдаются следующие симптомы:

1. мидриаз
2. брадикардия
3. миоз
4. усиление слуха
5. угнетение дыхания
6. анафилактический шок
7. гипотермия
8. спазм сфинктеров гладкой мускулатуры
9. фотофобия

25. Укажите правильные ответы. Наркотические анальгетики оказывают следующие виды действия:

1. анальгетическое
2. снотворное
3. аналептическое
4. противокашлевое
5. слабительное
6. транквилизирующее
7. антидепрессивное

26. Укажите правильные ответы. Болеутоляющее действие морфина объясняется:

1. возбуждением опиоидных рецепторов ЦНС
2. возбуждением ГАМК-рецепторов ЦНС
3. возбуждением пуриновых рецепторов ЦНС
4. возбуждением H_1 - рецепторов ЦНС
5. активацией антиноцицептивной системы
6. блокадой антиноцицептивной системы
7. изменением эмоциональной окраски боли

Эталоны по теме «Препараты наркотического действия»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 4, 5	14	3
2	опия, фенантрена, наркотическим, угнетает, возбуждает, повышает, угнетает, пристрастие	15	3, 6
3	1-А, Б, Е; 2-В, Г; 3-Д	16	4, 6
4	2, 4	17	Налоксон (наркан)
5	3, 4, 6	18	4
6	1, 3	19	1 2 3 4 7
7	1-Г; 2-Б; 3-А, Д; 4-В, Е	20	А - 1, 2, 3; Б - 4, 5
8	1, 2	21	опия; фенантрена
9	1-В; 2-Б; 3-Г	22	А) промедол Б) фентанил
10	2, 4	23	4, 5, 6, 7
11	3, 6	24	2, 3, 5, 7, 8
12	4	25	1, 2, 4
13	А-1; Б-2, 3	26	1, 5, 7

Тестовые задания по теме: «Средства, стимулирующие функцию ЦНС»

1. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для улучшения памяти при умственной отсталости у детей?

1. пирацетам
2. сиднокарб
3. фенамин
4. аминалон
5. кавинтон

2. Составьте фармакологическую характеристику кофеина. Кофеин – это:

А. Фармакологическая группа:

1. адаптоген
2. психомоторный стимулятор
3. анксиолитик
4. ноотропное средство

Б. Химическая группа:

1. производное пурина
2. производное пиперидина
3. производное сиднонимина

В. Показания к применению:

1. бессонница
2. гипотония
3. глаукома
4. слабоумие у детей

Г. Противопоказания к применению:

1. бессонница
2. мигрень
3. энурез
4. угнетение ЦНС

3. Укажите правильные ответы. Какие лекарственные средства применяют для временного повышения умственной и физической работоспособности?

1. амитриптилин
2. аминалон
3. фенибут
4. ниаламид
5. пирацетам
6. амфетамин

4. Укажите правильные ответы. Показаниями к назначению ноотропных средств являются:

1. повышенная сонливость
2. нарушения мозгового кровообращения
3. атеросклероз сосудов мозга
4. перенесенные травмы головного мозга
5. депрессивные состояния
6. неврозы

5. Укажите правильные ответы. Для этимизола характерны эффекты:

1. аналептический
2. психостимулирующий
3. противовоспалительный
4. противогистаминный
5. седативный
6. антидепрессантный

6. Установите соответствие.

<i>Химическая группа:</i>	<i>Препарат:</i>
1. препараты барвинка малого	А) сермион
2. алкалоиды спорыньи	Б) винпоцетин
3. производные гамк	В) пирацетам
	Г) гидерин
	Д) аминалон

7. Установите соответствие.

<i>Химическая группа психостимуляторов:</i>	<i>Препарат:</i>
А) пуриновое снование(3-метилксантин)	1. кофеин
Б) сиднонимины	2. сиднокарб
В) производное пиперидина	3. фенамин
Г) фенилалкиламины	4. меридил

8. Укажите ошибку. Показания к применению кофеина:

1. эпилепсия
2. гипотония
3. сонливость
4. отравление наркотиками
5. отравление алкоголем
6. мигрень.

9. Укажите правильные ответы. Ноотропными средствами, являются:

1. пирацетам
2. кофеин
3. бемегрид
4. аминалон
5. пантогам
6. фенибут
7. натрия оксибутират
8. пиридитол.

10. Впишите название препарата. Адаптогеном животного происхождения, является _____.

11. Укажите ошибку. Влияние кофеина на метаболические процессы:

1. блокада фосфодиэстеразы
2. накопление цАМФ
3. усиление гликолиза
4. усиление липолиза
5. повышение синтеза нуклеиновых кислот

12. Укажите правильные ответы. Эффекты адаптогенов:

1. антиоксидантный
2. антитоксический
3. иммуностимулирующий
4. общетонизирующий
5. гипотензивный
6. психостимулирующий.

13. Укажите правильные ответы. К адаптогенам относятся:

1.пантокрин; 2.настойка женьшеня; 3. настойка лимонника; 4.кордиамин; 5. аминалон; 6.настойка элеутерококка; 7. настойка аралии.

14. Укажите ошибку. Центральными эффектами кофеина, являются:

1. седативный
2. психостимулирующий
3. возбуждение сосудодвигательного центра
4. возбуждение дыхательного центра
5. возбуждение центра блуждающего нерва.

15. Установите соответствие.

<i>Группа:</i>	<i>Препарат:</i>
А – ноотропные средства	1. кофеин
Б – психостимуляторы	2. сиднокарб
	3. меридил
	4. пирацетам
	5. аминалон
	6. пиридитол
	7. фенибут

16. Укажите правильные ответы. Эффекты ноотропных средств:

1. улучшение интегративной деятельности мозга
2. улучшение памяти
3. седативный эффект
4. облегчают процесс обучения
5. антипсихотическое действие.

17. Укажите ошибки. Показания к применению аналептиков:

1. отравление угарным газом
2. отравление средствами, угнетающими ЦНС
3. гипотония
4. асфиксия новорожденных
5. гипертоническая болезнь
6. психомоторное возбуждение.

18. Задача: После тяжелой нейроинфекции пациент жалуется на головокружение, нарушение памяти, внимания. **Какие препараты целесообразно назначить и почему?**

19. Укажите ошибку. Механизмы действия ноотропных средств:

1. интенсификация аэробного гликолиза
2. усиление биосинтеза АТФ
3. повышение синтеза нуклеиновых кислот
4. повышение устойчивости мозга к гипоксии
5. снижение регионарного кровотока
6. повышение биосинтеза фосфолипидов.

20. Укажите правильные ответы. Противопоказаниями к применению адаптогенов, являются:

1. гипертоническая болезнь
2. гипотония
3. бессонница
4. эпилепсия
5. повышенная возбудимость ЦНС
6. хронические рецидивирующие инфекции
7. атеросклероз

21. Впишите название препарата. При отравлении и передозировке барбитуратов используют аналептик _____.

22. Укажите правильные ответы. Показаниями к применению кофеина, являются:

1. глаукома
2. мигрень
3. хроническая гипотония

4. угнетение дыхания
5. аритмии
6. тахикардии
7. повышенная сонливость
8. острая гипотония

23. Укажите правильные ответы. Кофеин прямо (непосредственно) воздействует на:

1. гладкие мышцы сосудов
2. сосудодвигательный центр
3. сердце
4. симпатические ганглии
5. биосинтез норадреналина

24. Укажите правильные ответы. К психостимуляторам относятся:

1. фенамин
2. первитин
3. кофеин
4. амитриптилин
5. лития карбонат
6. сиднокарб

Эталоны по теме: «Средства, стимулирующие функцию ЦНС»

№	Эталон ответа:	№	Эталон ответа:
1	1, 4, 5	13	1, 2, 3, 6, 7
2	A ₂ ; B ₁ ; B ₂ ; Г ₁	14	1
3	2, 3, 5	15	A _{4, 5, 6, 7} ; B _{1, 2, 3}
4	2, 3, 4	16	1, 2, 4
5	1, 3, 4, 5	17	5, 6
6	1-Б; 2-А, Г; 3-В, Д	18	Необходимо назначить ноотропные средства, которые стабилизируют и улучшают нарушенные процессы умственной деятельности мозга
7	A ₁ ; B ₂ ; B ₄ ; Г ₃	19	5
8	1	20	1, 2, 3, 4, 7
9	1, 4, 5, 6, 7, 8	21	бемегрид
10	пантокрин	22	2, 3, 4, 7, 8
11	5	23	1, 2, 3
12	1, 2, 3, 4	24	1, 2, 3, 6

Терминологический словарь

Абазия – утрата способности ходить, связанная с расстройствами равновесия тела или нарушениями двигательных функций нижних конечностей, при сохранной способности совершать движения достаточной силы и объема в положении лежа.

Абсанс – кратковременное (от 2 до 20 сек.) угнетение или выключение сознания с последующей амнезией.

Абстиненция – болезненное состояние, возникающее при резком прекращении приема или введения алкоголя, наркотиков и других веществ, вызывающих развитие зависимости. Сопровождается психическими и неврологическими расстройствами.

Автосуггестия – самовнушение.

Агнозии – нарушения различных видов восприятия (формы предмета, пространственных отношений, символов, звуков речи), возникающие при корковых очаговых поражениях.

Агонист рецептора (лиганд) – вещество, которое связывается с эндогенным рецептором и стимулирует (возбуждает) его, вызывая эффект медиатора.

Аггравация – преувеличение больным тяжести симптомов реально существующего заболевания или болезненности состояния.

Агевзия – нарушение восприятия вкусовых ощущений.

Агнозия – нарушение процессов узнавания предметов, явлений при ясном сознании и сохранении или незначительном нарушении элементарной чувствительности (зрения, слуха, осязания, вкуса, обоняния), возникает вследствие поражения коры головного мозга.

Аденилатциклаза – фермент, принимающий участие в синтезе вторичного мессенджера цАМФ.

Адинамия – чрезмерная мышечная слабость, бессилие от старости, длительной болезни, голода.

Адренорецептор – специализированный участок постсинаптической мембраны синапсов, в которых медиатором служит адреналин.

Адренергический нейрон – нейрон, содержащий в качестве нейромедиатора норадреналин или дофамин.

Адсорбция – поглощение вещества из раствора или газа только поверхностным слоем жидкости или твердого тела; играет важную роль в биологических системах.

Азафия – неясная, неотчетливая речь, нечеткое произношение.

Акинезия – снижение объема и активности движений, мышечная скованность, замедленность движений. Один из симптомов нарушения двигательной функции, например при болезни Паркинсона.

Аккомодация глаза – приспособление глаза к ясному видению путем изменения преломляющей силы его оптических сред, в первую очередь хрусталика.

Акромегалия – чрезмерный, непропорциональный рост конечностей (кистей рук, стоп) и костей лица вследствие нарушения функции гипофиза.

Аксон – единственный отросток нейрона, по которому возникший импульс при возбуждении нейрона, поступает к другим нейронам или мышечным волокнам.

Аксоплазма – внутриклеточная жидкая среда аксона.

Активный транспорт – избирательный транспорт веществ или ионов через мембрану, осуществляемый с затратой энергетических ресурсов, с целью поддержания ионных градиентов и электрической поляризации поверхности мембраны.

Амбивалентность – двойственность переживания, когда один и тот же объект одновременно вызывает противоположные чувства, например удовольствие и неудовольствие, симпатию и антипатию.

Амблиопия – снижение остроты зрения, возникающее из-за врожденной или ранней катаракты, врожденной аномалии рефракции, косоглазия.

Амнезия – патологическое состояние психики, связанное с провалами в памяти, вызванными различными локальными поражениями мозга. *А. антероградная* - разновидность амнезии, которая характеризуется утратой способности к сохранению и воспроизведению событий, имевших место с начала болезни. *А. ретроградная* - разновидность амнезии, которая характеризуется выпадением из памяти событий, предшествовавших началу заболевания.

Аналгезия – ослабление болевой чувствительности в результате фармакологического или иного воздействия, как правило, не приводящего к подавлению других видов чувствительности.

Аналгетики – лекарственные средства, избирательно ослабляющие или устраняющие боль разного генеза.

Анестезия – отсутствие чувствительности (тактильной, температурной, болевой и др.). Общее название методов обезболивания, например, при хирургических, стоматологических и диагностических операциях и процедурах.

Анксиолитический эффект – действие препарата, снижающее или подавляющее чувство напряжения, беспокойства, тревоги, страха.

Анорексия – отсутствие аппетита при объективной потребности в питании.

Антагонист – вещество, препятствующее действию биологически активных соединений (например, медиаторов, гормонов) или лекарств и ядов.

Антагонист рецептора – вещество, которое связывается с эндогенным рецептором, не вызывая его реакции и препятствует взаимодействию агониста (см.) с рецептором.

Аntenатальный период – период внутриутробного развития плода от момента образования зиготы (момент зачатия) и до начала родов (40 недель). Включает в себя *эмбриональный период* (см.) и *фетальный период* (см.).

Антиоксиданты – средства, предотвращающие или замедляющие окисление молекулярным кислородом; в организме человека являются необходимыми компонентами всех тканей и клеток, предохраняя их от самопроизвольного окисления.

Антипсихотический эффект – способность препарата, не нарушая сознания, устранять бред, галлюцинации и некоторые другие проявления психозов.

Апатия (эмоциональная тупость) – состояние полного безразличия, равнодушия, отсутствия интереса к окружающему; болезненное состояние, характеризующееся снижением психической активности, встречается при состояниях слабоумия, психического дефекта.

Ассоциативные волокна – нервные волокна, соединяющие нервные клетки различных отделов коры головного мозга.

Астения – физическая и нервно-психическая слабость, проявляющаяся в повышенной утомляемости и истощаемости, сниженном пороге чувствительности, крайней неустойчивости настроения, нарушении сна.

Атаксия – расстройство согласованности в сокращении различных групп мышц при произвольных движениях.

Афагия – невозможность глотания.

Афазии – нарушения уже сформированной речи, возникающие при локальных поражениях коры левого полушария головного мозга.

Афферентные волокна – аксоны афферентных нейронов, проводящие импульсы по направлению от периферии организма к головному мозгу.

Бабинского рефлекс – медленное разгибание первого пальца стопы с менее выраженным подошвенным сгибанием или веерообразным расхождением остальных пальцев при штриховом раздражении кожи наружного края подошвы; проявляется в раннем возрасте до 2-х лет как нормативный физиологический рефлекс, сохраняясь в старшем возрасте, свидетельствует о нарушении функций ЦНС, в частности поражении пирамидного пути.

Базальный – относящийся к функциям ближайшей подкорки (базальные ганглии) мозга, которые связаны с регуляцией двигательных и вегетативных функций.

Безусловный рефлекс – врожденное, инстинктивное реагирование организма на стимул; наследственно закрепленная стереотипная форма реагирования на значимые изменения внешней и внутренней среды.

Биодоступность – часть принятой внутрь дозы лекарственного вещества, которая достигла системного кровотока в неизменном виде и в виде активных метаболитов, образовавшихся в процессе всасывания и в результате печеночного метаболизма.

Биологические ритмы (биоритмы) – циклические (суточные, сезонные и др.) колебания интенсивности и характера тех или иных биологических процессов и явлений, дающие организм возможность приспосабливаться к циклическим изменениям окружающей среды.

Биотрансформация (*метаболизм*) – комплекс физико-химических и биохимических превращений ЛС, в процессе которых образуются полярные водорастворимые вещества (метаболиты), способные выводиться из организма.

Болезнь Альцгеймера – заболевание, вызывающее слабоумие, при котором происходит прогрессирующее разрушение клеток головного мозга, особенно корковых.

ВОЗ (WHO) – Всемирная Организация Здравоохранения (World Health Organization). Одна из специализированных организаций системы ООН, являющаяся полномочным руководящим и координирующим органом в сфере

международной деятельности по охране здоровья. Организация была основана в 1948 году.

Вторичные мессенджеры (*посредники*) – внутриклеточные низкомолекулярные соединения; способны быстро активировать внутриклеточные процессы, их концентрация строго контролируется нейромедиаторами, нейромодуляторами, гормонами и другими внеклеточными сигналами (первичными мессенджерами). Наиболее важными вторичными мессенджерами являются циклический аденозинмонофосфат (цАМФ), циклический гуанозинмонофосфат (цГТФ), Ca^{2+} , диацилглицерол.

Гематоэнцефалический барьер – барьер, препятствующий обмену веществ между кровью и нервной тканью (мозгом); защищает центральную нервную систему от циркулирующих в крови продуктов обмена веществ и чужеродных веществ.

Гендер – социальный пол, различия между мужчинами и женщинами, зависящие не от биологии, а от социальных условий (например, общественное разделение труда, социальные функции, культурные стереотипы и т.п.).

Гиперкинез – чрезмерные, произвольные, навязчивые движения, возникающие при некоторых заболеваниях ЦНС (хорея Гентингтона).

Гиперкинезия - повышенная двигательная мышечная активность.

Гиперполяризация – увеличение поляризации мембраны нейрона по сравнению с покоем, сопровождается снижением возбудимости.

Гиперсомния – повышенная потребность во сне, при этом длительность сна в течение суток может превышать 12 ч.

Гипертензия – состояние, сопровождающееся повышением артериального давления.

Гипогликемия — пониженное содержание глюкозы в крови.

Гипокинезия – снижение двигательной активности.

Гипоксия – недостаточное снабжение тканей организма кислородом или нарушение его использования клетками.

Гипертоническая болезнь (*гипертензия артериальная*) – устойчивое повышение артериального давления и региональные расстройства сосудистого тонуса.

Гипертонический криз – резкое повышение артериального давления продолжительностью от нескольких часов до нескольких дней.

Гипотензия – состояние, сопровождающееся понижением артериального давления.

Гликогенолиз – расщепление гликогена на молекулы глюкозы.

Гомеостаз – способность клеток, тканей, органов и систем органов поддерживать постоянство внутренней среды и устойчивость физиологических функций организма на генетически заданном уровне.

Делирий – нарушение сознания, искаженное отражение действительности, сопровождаемое галлюцинацией, бредом, двигательным возбуждением.

Деполаризация – уменьшение поляризации мембраны нейрона по сравнению с покоем. В покое мембрана клетки поляризована в среднем до -70 мВ.

Десенситизация рецепторов – снижение чувствительности рецепторов, например при длительном воздействии медиатора.

Дискинезия – нарушения тонуса и сокращений мускулатуры, проявляются часто в сочетании с разными формами гиперкинеза, т.е. навязчивых движений.

Дисплазия – неправильное развитие органов и тканей в период пре- и постнатального развития организма.

Идиосинкразия – генетически обусловленная патологическая реакция на определенный лекарственный препарат.

Инсомния – расстройство, связанное с трудностями начала (засыпания) и/или поддержания сна.

Инсульт – вызванное патологическим процессом острое нарушение кровообращения в головном или спинном мозге с развитием стойких симптомов поражения ЦНС.

Интрасомния – частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущения «поверхностного», «неглубокого» сна.

Ионный канал – молекулярная структура, встроенная в мембрану клетки, селективно проницаемая для отдельных ионов. Различают натриевый, калиевый, кальциевый, хлорный и некоторые другие каналы.

Ионотропный эффект – быстрый эффект, возникающий в результате воздействия медиатора непосредственно на ионные каналы в синаптической мембране.

Кальмодулин – белок, функционирующий в качестве первичного внутриклеточного рецептора Ca^{2+} , участвует практически во всех процессах, регулируемых ионами кальция.

Каротидные клубочки – хромоаффинная ткань, родственные ганглиям вегетативной нервной системы образования в каротидном синусе; активация хеморецепторов каротидного клубочка вызывает рефлекторную стимуляцию дыхательного центра.

Катаплексия (от греч. *cata* - движение вниз, *plege* - удар) – оцепенение, застывание всего тела или конечностей в каком-либо положении, сопровождаемое потерей способности к произвольным движениям и падением больного. Катаплексия наблюдается в 70% случаев нарколепсии. Во время приступа свешивается голова, опускаются руки, слабеют ноги, больной не может пошевелить ни головой, ни конечностями, сознание сохранено. Продолжительность приступа чаще невелика (от нескольких секунд до 3 мин). Припадок сопровождается покраснением лица, потливостью, замедлением пульса, исчезновением рефлексов со слизистых оболочек, сухожилий, кожи.

Кататония – нервно-психическое расстройство, характеризующееся мышечными спазмами, нарушением произвольности движений или чрезмерным двигательным возбуждением.

Катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ) – цитоплазматический фермент эффекторных клеток, разрушающий катехоламины (*адреналин, норадреналин, дофамин*).

Квант медиатора – неделимая порция нейромедиатора, высвобождаемая из одного синаптического пузырька.

Когнитивный – познавательный, имеющий отношение к познанию. *Когнитивная психофизиология* - область психофизиологии, изучающая нейрофи-

зиологические механизмы процессов познания: восприятия, внимания, памяти, мышления.

Коллапс – тяжелая степень острой сердечнососудистой недостаточности, когда нарушения приводят к резкому падению артериального и венозного давления, деятельности сердца. Частое явление при заболеваниях, сопровождающихся болями и интоксикацией, при тяжелом шоке, массивной кровопотере.

Коллапс ортостатический – коллапс (см.), возникающий при резком переходе их горизонтального положения в вертикальное или при длительном стоянии.

Контаминация – смешение двух или большего числа событий при их описании.

Концевые пластинки – места окончания двигательных нервов на мышечных волокнах.

Кумуляция – накапливание вещества в организме.

Лиганды – соединения, которые могут взаимодействовать с рецепторами.

Липолиз – отщепление свободных жирных кислот из жировых депо.

Нейрогенные дистрофии – деструктивные поражения органов, вызываемые чрезмерными раздражениями нервной системы.

Нейромедиаторы – биологически активные вещества, посредством которых осуществляется взаимодействие в химическом синапсе.

Нейромодуляторы – нейроактивные вещества, модулирующие функции нейрона, в частности синаптическую передачу.

Нейрональный (обратный) захват медиатора – перемещение медиатора из синаптической щели в пресинаптическое окончание с помощью высоко-селективного транспортного механизма, локализованного в пресинаптической мембране.

Ноотропный эффект – способность препарата нормализовать когнитивные процессы (мышление, память, обучаемость и др.).

Опиаты – природные алкалоиды опия.

Опиоиды – лекарственные средства не природного происхождения, оказывающие сходное опиатам, действие.

Осмоз – вид диффузии воды через полупроницаемую мембрану из области более низкой концентрации веществ и ионов в область более высокой.

Перинатальный – относящийся к периоду непосредственно после родов или к родам.

Период «полужизни» ($T_{1/2}$) лекарственного вещества – время, необходимое для снижения концентрации вещества в плазме крови на 50 %.

Пластичность нервной ткани – способность к функциональным перестройкам в ответ на действие значимых внешних и внутренних факторов.

Плацебо («пустышка») – лекарственная форма, предназначенная для клинических испытаний, имитирующая лекарственное средство по форме, цвету, запаху и т.п., содержащая вспомогательные вещества, но не содержащая активного ингредиента.

Постсинаптическая модуляция – модуляция чувствительности постсинаптических рецепторов, в результате развивается десенситизация (при длительном воздействии медиатора) или сенсбилизация (при недостаточном воздействии) рецепторов.

Пресинаптическая модуляция – модуляция высвобождения медиатора, например, посредством ауторегуляции, когда высвобождаемый нейромедиатор воздействует на собственные пресинаптические рецепторы, снижая его последующее высвобождение. В этом случае нейромедиатор является также и нейромодулятором.

Постсомния – расстройства, возникающие в ближайший период после пробуждения. Это проблема раннего утреннего пробуждения, сниженной работоспособности, «разбитости».

Пресомния – трудности начала сна (трудность засыпания).

Привыкание (*толерантность*) – пониженная реакция организма на повторное применение лекарственного препарата.

Пристрастие – непреодолимое стремление к приему фармакологического или лекарственного средства.

Пуринергический нейрон – нейрон, содержащий в качестве нейромедиатора пурины (аденозин, АТФ).

Рецепторы клеток – белковые макромолекулы, встроенные в структуру мембраны, избирательно чувствительные к определенным химическим веществам (соединениям, медиаторы) и тем самым обеспечивают активизацию хемозависимых ионных каналов (K^+ , Na^+ , Cl^-).

Реципрокное торможение – процесс в центральной нервной системе, основанный на том, что одни и те же афферентные пути, через которые осуществляется возбуждение одной группы нервных клеток, обеспечивают через посредство вставочных нейронов торможение других групп клеток.

Седативный эффект – успокаивающее действие препарата на центральную нервную систему.

Синапс – место функционального контакта, образуемого нейронами.

Снотворный эффект – действие препаратов, облегчающее наступление и (или) обеспечивающее достаточную продолжительность сна.

Сон – жизненно важное состояние мозговой деятельности, представляющее собой фазу двуединого цикла «бодрствование – сон». Состояние с циклически наступающим отключением сознания, сочетающимся с неподвижностью.

Сомедиаторы – нейромедиаторы, оказывающие модулирующее влияние на активность других медиаторов, например сомедиатором глутамата является глицин.

Тератогенность – свойство, характеризующее способность вещества при его применении в период беременности нарушать развитие тканей и органов плода и приводить к врожденным уродствам.

Тимолептический эффект – способность препарата повышать настроение, сниженное при депрессивном состоянии.

Тремор – ритмичные колебания части тела относительно фиксированной точки, обычно наблюдается тремор дистальных отделов конечностей и, реже, головы, языка или нижней челюсти.

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов, вызываемых лекарственным веществом, а также механизмы его действия.

Фармакокинетика – раздел фармакологии, рассматривающий процессы всасывания, распределения, биотрансформации (метаболизма) и экскреции лекарственных (химических) веществ.

Фетальный период – последующий за *эмбриональным периодом* (см.) развития плода до начала родов (40 недель), когда происходит окончательное формирование плода и начинается функционирование всех его органов.

Фобии – навязчивые состояния страха.

Фосфолипаза С – фермент, способствующий образованию вторичных мессенджеров диацилглицерола и инозитолфосфата.

Хемозависимые каналы – ионные каналы, активирующиеся при воздействии биологически активных веществ, в том числе и нейромедиаторов.

Экзоцитоз – процесс высвобождения нейромедиатора из везикул в синаптическую щель путем встраивания мембраны везикул в пресинаптическую мембрану.

Эмбриональный период – продолжается от момента зачатия до 12-й недели (конец 2-го месяца); в этот период формируются все главные структуры и органы плода.

Эмоция – особый класс психических процессов и состояний, отражающих в форме непосредственных субъективных переживаний (радости, гнева, страха) значимых для индивида явлений и ситуаций.

Эндорфины – нейромодуляторы, облегчающие физическую боль. Эндорфины играют значительную роль в снятии стресса.

Энкефалины – вещества, вырабатываемые мозгом для снижения боли; в мозге идентифицировано три типа рецепторов, которые активизируются энкефалинами.

Эндоцитоз – управляемый процесс образования везикул путем впячивания наружной мембраны и последующего их отщепления в цитоплазму клетки.

Эрготизм – хроническое отравление алкалоидами спорыньи.

Ятрогения – заболевание, возникающее как реакция на неправильно истолкованные больным слова или поведение врача, на прочитанную медицинскую литературу, на сообщения знакомых или средств массовой информации.

NMDA – рецептор (НМДА-рецептор) – ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат.

Рекомендуемая литература

Основная:

Аничков С.В. Нейрофармакология. Л.: 1982.

Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник.-8-изд. перераб. и доп.-М.: «ГЭОТАР Медиа», 2005.- 736с.

Александровский Ю.А. Психофармакотерапия: Учеб. пособие.-М.: Академия, 2005.-126с.

Белова Е.И. Основы нейрофармакологии: Учеб. Пособие.- М.: «Аспект-Пресс», 2006.-176с.

Дополнительная:

Бенькович Б.И. Психофармакологические препараты и нервная система. Ростов-на Дону, 1999.

Буданцев А.Ю. Моноаминергические системы мозга. М.: 1976.

Вальдман А.В., Козловская М.М., Медведев О.С. Фармакологическая регуляция эмоционального стресса. М.: 1979.

Горбарец М.А. Атлас фармакодинамики, фармакотерапии и токсикологии лекарственных веществ. Киев.: «Вища школа», 1979.-183с.

Данилова Н.Н. Психофизиология. М.: 2001.

Закусов В.В. Фармакология центральных синапсов. М.: 1973.

Карвасарский Б. Д. Клиническая психология: Учебник, 2004.

Каркищенко Н.Н. с соавт. Основы клинической фармакологии: Психофармакология. Ростов-на Дону, 1982.

Ковалев Г.В. Ноотропные средства. Волгоград, 1990.

Комиссаров И.В. Элементы теории рецепторов и молекулярной фармакологии. М.: Медицина, 1969.

Машковский М.Д. Лекарственные средства. (15-ое изд. перераб. исправлен. и доп.). - М.: «ООО Новая волна», 2004.

М.Дж. Нил. Наглядная фармакология (пер. с англ.). М.: «ГЭОТАР-МЕДИА», 1999.- 103с.

Франц Александер. Психосоматическая медицина. Принципы и практическое применение (пер. с англ. С. Могилевского). «ЭКСМО-Пресс», 2002.- 352с.